UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 172

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TUMEURS HYPOGLYCEMIANTES EXTRA - PANCRÉATIQUE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Septembre 1970

PAR

MICHEL RENAUD

Membres du Jury

MM. GERAUD — *Président*

GRIMOUD, MONTASTRUC — *Assesseurs*

RASCOL, FEDOU — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14

1 9 7 0

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0011

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TUMEURS HYPOGLYCEMIANTES EXTRA-PANCREATIQUES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 172

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TUMEURS HYPOGLYCEMIANTES EXTRA - PANCRÉATIQUE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Septembre 1970

PAR

MICHEL RENAUD

Membres du Jury

MM. GERAUD — *Président*

GRIMOUD

MONTASTRUC — *Assesseurs*

RASCOL

FEDOU — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14

1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES.
1er Assesseur		MONNIER.
2e Assesseur		BREUILLAUD.
Doyens honoraires		GORCE.
		CALVET.
		BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS.	BUGNARD.	CALMETTES.
TAPIE.	VINCENT.	THOMAS
DELAS.	MOREL.	DULUCQ
RISER.	BOUISSET.	LAGROT.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Cliniq. Médic. et Cardiolog.	MM.	MERIEL
Clinique Médicale Sud		GADRAT.
Clinique Chirurgicale		ESCAT Jean
Cliniq. Chirurgic. et Gynécol.		FABRE, Pierre.
Clinique Chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD.
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique		PASQUIE.
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique		RIEUNAU.
Cliniq. de Chir. Cardio-Vasc.		ENJALBERT.
Cliniq. des Mal. cut. et syph.		BAZEX
Clin. des Mal. des Voies urin.		LHFZ.
Cliniq. des Mal. infectieuses.		N...
Clinique des Maladies Infantiles et Puériculture		SOREL.
Cliniq. Méd. de la Prem. Enf.		BARDIER.
Clinique de Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Cliniq. Neurolog. et Psychia-		GERAUD.
Clinique Obstétricale		PONTONNIER.
Clin. Odonto-Stomatologique.		CADENAT.
Clinique Ophtalmologique.		N.....
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-Faciale		CALVET.
Clin. de Pneumo-Phtisiologie.		DELAUDE.
Clinique Rhumatologique		RUFFIE, René.
Accouch. et Obstét. sociale		JAHIER.
Anatomie		BASTIDE
Anatomie Appliquée		POULHES.
Anatomie Pathologique		FABRE, Jacques.
Anesthésie et réanimation		LARENG.
Bactériologie et Virologie.		ENJALBERT, Mme
Biophysique Médicale A.		AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B.		BRU.
Chimie Biologique		VALDIGUIE, Paul.
Electro-Radiologique		MARQUES.
Embryologie Générale.		BROUSSY, Jean.
Hématologie		RUFFIE, Jacques.
Histologie		BIMES.
Hydrologique Thérap. et Clim.		DARNAUD.
Hygiène et Médecine Sociale.		MONNIER.
Médec. Lég. et Méd. du Trav.		PLANQUES.
Immunologie		DUCOS.
Pathologie Chirurgicale		DAMBRIN.
Path. Gén. et Méd. Expérim.		SENDRAIL.
Pathologie Médicale		RIBAUT.
Physiologie.		LAPORTE, Yves
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET.
Sémiologie et Clinique Médicale		LAPORTE, Jacques
Thérapeutique.		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	MM.	BOUISSOU.
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie.		GUILHEM.
Maladies Infectieuses.		ARMENGAUD.
Oto-Rhino-Laryngologie.		CLAUX.
Pathologie Médicale		BOULARD.
Physiologie.		MONTASTRUC.
Physiologie.		BESSOU
Physique Médicale.		COMMANAY
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	MM.	FABRE, Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie		LARENG, Mme
Biochimie Médicale		VALDIGUIE, Pierre.
Chirurgie Générale		GEDEON.
		SARRAZIN.
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire	MM.	ESCHAPASSE.
Electro-Radiologique		PONS.
Electro-radiologique		ROULLEAU.
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI.
Pédiatrie		DALOUS.
Neuro-Chirurgie		ESPAGNO, Jacques
Médecine Générale et Thérapeutique		SUC.
Pédiatrie		REGNIER.
Chirurgie Générale		RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie		ESTRADE.
Médecine générale et thérapeutique		BES.
Pathologie Expérimentale		GLEIZES.
Médecine Générale		ARLET, Jacques.
Thér., Réan. méd., Rééduc. font. et Hydr.		SALVADOR M.
Radiologie		COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.
Pédiatrie génétique médicale.		ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale.		ESCAT Jean
		COSTAGLIOLA.
Orthop., Traum., Chir. Plast. et Reconstr.		UTHEZA Guy
Urologie		PONTONNIER P.
Histol., Embryol., Cytogénét.		SOLEILHAVOUP J
Biophysique		GUIRAUD Robert
Physiologique		PAGES Bernard
Parasitologie		LARROUY
Im. Hémat. Mal. du Sang.		BIERME Robert
Anatomie et organogénèse.		JUSKIEWENSKI S.
Medecine Interne		FEDOU.

AGREGES

Médecine Générale	MM.	CALAZEL.
		RASCOL.
Chirurgie Générale		LE TALLEC.
		GAUBERT.
Dermatologie et Syphiligraphie.		DUPRE.
Hydrologie		DENARD.
Médecine Légale		GREZES-RUEFF.
Neurologie et Psychiatrie.		GAYRAL.
Obstétrique.		ESPAGNO, Guy.
Ophtalmologie		BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale.	MM.	SOUQUET.
Pathologie Chirurgicale		DIEULAFE.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et Cryptogamie.		N.....
Chimie Analytique.	MM.	PITET.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène Industrielle.		BOURBON.
Chimie Pharmaceutique		BLANC.
Microbiologie		BREUILLAUD.
Pharmacie Chimique et Pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie Galénique et Matière Médicale		STANISLAS.
Physiologie, Zoologie et Parasitologie Pharmaceutique		ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER.
Sciences Naturelles	Mme	CAUJOLLE.
Toxicologie	M.	BROUSSY, Georg

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie Organique	MM.	BERTRAND.
Zoologie		GAYREL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES.
Microbiologie		MICHEL Georg
Pharmacodynamie		CROS Jean.
Physiologie		DUMAS Jean-Cla
Pharmacie galénique		ROUFFIAC Rob
Chimie biologique		SOULA Georg
Toxicologie		MALBOSC Rob

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M.	ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE, MAURICE FRANCK

A MA MÈRE

Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

A MA SŒUR

A MES FRERES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique,

Médecin des Hôpitaux

Membre titulaire de la Société Française de Neurologie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous assurer de notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GRIMOUD

Professeur de Clinique Chirurgicale et du Cancer

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous est particulièrement agréable de vous compter parmi les membres de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur de Physiologie Appliquée

Docteur es-Sciences

Nous avons su apprécier la clarté et la richesse de votre enseignement et de vos travaux.

Vous nous avez accueilli avec bienveillance dans votre laboratoire et contribué à l'élaboration de cette thèse.

Soyez assuré de notre déférente gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RASCOL

Maître de Conférence Agrégé
Médecin des Hôpitaux
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse.

Nous sommes fiers d'avoir pu recevoir votre enseignement et nous vous remercions plus particulièrement pour les conseils que vous nous avez donné au cours de nos études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FEDOU

Maître de Conférence Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury et vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

NOUS REMERCIONS TRES VIVEMENT :

MONSIEUR LE DOCTEUR B. GUIRAUD
Chef de Clinique Neurologique
Assistant des Hôpitaux

MONSIEUR J. COTONAT
Docteur en Pharmacie
Docteur ès-Sciences
Chef de Travaux à la Faculté
Assistant des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. ESTIVALS
Attaché des Hôpitaux de Toulouse

qui ont collaboré étroitement à l'élaboration de cette thèse
et sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé.

PLAN

INTRODUCTION

Premiere Partie : REVUE DE LA LITTERATURE

I —ASPECTS CLINIQUES.
II — DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES.
III — DONNEES BIOLOGIQUES.
IV — TRAITEMENT - PRONOSTIC - DEVENIR.
V — HYPOTHESES PHYSIOPATHOGENIQUES.

Deuxieme Partie : OBSERVATION

Troisieme Partie : PROPOSITIONS D'UNE HYPOTHESE PHYSIOPATHOGENIQUE NOUVELLE ET D'UN PROTOCOLE D'EXPLORATION.

INTRODUCTION

Les problèmes posés par les syndromes endocriniens, associés à des tumeurs bénignes ou malignes, sont nombreux et complexes. Ceci est particulièrement vrai lorsque l'organe qui sert de point de départ à la tumeur n'a normalement aucun rapport avec le syndrome endocrinien qui résulte du développement de la néoplasie.

Les hypoglycémies sévères, à expression surtout encéphalique, d'aggravation progressive sont habituellement en relation avec un hyperinsulinisme organique (adénome, carcinome ou hyperplasie langerhansienne diffuse). Cependant, le pancréas n'a pas l'apanage de telles manifestations.

Les observations rapportées en premier lieu par DOEGE (40) et POTTER (139), *en* 1930, *puis par de nombreux auteurs par la suite, ont permis de mettre en évidence une entité particulière : celle des tumeurs de siège extra-pancréatique hypoglycémiantes (T.E.P.H.). Ces observations démontrent que ce type de tumeurs et le syndrome endocrinien sont liés entre eux, puisque les phénomènes hypoglycémiques cessent après exérèse de la tumeur ou sa réduction par des moyens physico-chimiques. Cependant, le mode de relation ne peut être définitivement établi en l'absence de certitude physiopathogénique.*

Nous avons pu observer le cas d'un malade présentant une tumeur mésentérique et un syndrome hypogly-

cémique. Nous avons recherché dans la littérature les études qui ont été faites à propos de cas se rapprochant de notre observation. Ces recherches associées aux différentes investigations qui ont pu être entreprises chez notre malade et sur des extraits de sa tumeur nous ont conduit à proposer une hypothèse physiopathogénique nouvelle ainsi qu'un protocole d'examens à mettre en œuvre chez les malades qui pourraient dans l'avenir présenter un syndrome associant tumeur et hypoglycémie.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

I. — ASPECTS CLINIQUES

Les tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes (T.E.P.H.) peuvent, schématiquement, répondre à la *triade de* WHIPPLE, caractérisée par :

1. — des accidents nerveux ou gastro-intestinaux survenant en période pré-prandiale,
2. — une glycémie inférieure à 0,50 g/‰ au moment de ces accidents.
3. — l'amélioration des troubles par l'administration de sucre.

A. — CLINIQUE

GENERALITES.

Les T.E.P.H. s'observent dans les deux sexes en proportions à peu près égales. On en rencontre le plus grand nombre entre 40 et 75 ans, cependant tous les âges de la vie sont représentés, puisque SHAPIRO (165) rapporte un cas d'hypoglycémie associée à un neuroblastome néonatal et LOUFTI (98) celui d'un enfant de 8 ans porteur d'une tumeur de WILMS hypoglycémiante.

LE DEBUT DE L'AFFECTION

est difficile à préciser comme pour toute néoplasie.

Il ne semble pas y avoir de prédominance dans la chronologie d'apparition d'un élément sur l'autre.

La néoplasie peut être découverte quelques mois ou plusieurs années avant que ne se manifeste l'hypoglycémie (9 ans dans le cas de MILLER (117) par exemple). Par contre, lorsque les manifestations hypoglycémiques précèdent la découverte de la tumeur (car celle-ci est parfois de très petit volume : 24, 47, 109, 158), le temps de latence est, en général, beaucoup plus bref. *Mais lorsqu'elle apparaît, la symptomatologie hypoglycémique prend un caractère rapidement aggravant.*

LES SIGNES TUMORAUX

sont en rapport avec la localisation de la tumeur et son développement. Elle est parfois si volumineuse qu'elle est cliniquement décelable sous forme d'une masse abdominale palpable, d'une hépatomégalie ou d'un syndrome de compression thoracique.

Dans quelques cas, la tumeur est découverte au cours *d'une laparotomie faite dans l'intention d'enlever un adénome pancréatique.*

LA SYMPTOMATOLOGIE HYPOGLYCEMIQUE

est extrêmement complexe et polymorphe, variable d'un patient à l'autre, mais elle est toujours l'expression *d'une souffrance* plus ou moins généralisée ou focalisée du système nerveux.

Les troubles observés lors de l'attaque hypoglycémique peuvent être très divers et faire porter les diagnostics les plus variés :

a) *Troubles du système neuro-végétatjif* : sueurs profuses, tremblements, céphalées, nausées et boulimie constante.

b) *Troubles du système nerveux central :* convulsions tonico-cloniques, hémiplégie ou quadriplégie, dy-

sarthrie, aphasie, miction involontaire, paresthésies et hypotonie musculaire. Enfin, troubles de la vision divers ou hallucinations visuelles.

c) *Troubles psychiques* : état confusionnel, désorientation temporo-spatiale, perte de conscience, troubles du comportement, agitation psychomotrice, somnolence, accès maniaques, délires hallucinatoires, rarement tendances dépressives ou suicidaires.

L'examen électroencéphalographique a été pratiqué 12 fois sur 165 cas. Le tracé a été trouvé normal dans 4 cas (61, 143, 153, 158) et présente des altérations variées dans les 8 autres cas (8, 31, 37, 109, 126, 129, 134, 141). Cependant, l'E.E.G. ne semble pas comporter d'anomalies particulières que l'on puisse imputer à l'hypoglycémie.

La complexité de ces manifestation renforce les difficultés du diagnostic et de la conduite thérapeutique à adopter. Cependant, que l'on arrive ou non à établir rapidement la relation entre les deux faits (tumeur et manifestations hypoglycémiques) *l'effet généralement spectaculaire de l'injection de sérum glucosé hypertonique devrait constituer, avant même que l'on ne connaisse le taux de la glycémie, un test diagnostic décisif.*

Il faut ajouter :

Le mode d'apparition

qui peut être brusque, dramatique, sans signes prémonitoires donnant lieu à des accidents paroxystiques de haute gravité (accès convulsifs, coma profond, hallucinations, etc...). A l'opposé, il peut être plus lent, débutant par une légère asthénie, des absences de brève

durée ou des troubles du comportement qui attirent rarement l'attention de l'entourage du malade ou du médecin.

L'EVOLUTIVITE

de ces accidents semble indiscutablement liée à *l'extension du volume et au mode évolutif* de la tumeur elle-même. En l'absence de traitement, ils deviennent de plus en plus fréquents et finissent par perdre tous caractères paroxystiques. On peut alors observer certains état démentiels, certains comas prolongés dans lesquels *les recharges en hydrates de carbone sont inopérantes.*

Ces désordres neuropsychiques permanents ont un pronostic très péjoratif, mais peuvent cependant s'amender, voire même disparaître sans séquelles : on note, en effet, qu'une exérèse même incomplète, une diminution partielle de la tumeur sous l'effet d'un traitement physio ou chimiothérapique suffisent pour faire disparaître, du moins temporairement, les manifestations hypoglycémiques qui *réapparaissent lors des récidives.*

Mais certaines tumeurs sont inextirpables. La mort survient alors rapidement. Elle est généralement le fait de l'hypoglycémie.

B. — SYMPTOMES S'ACCOMPAGNEMENT DES TUMEURS HYPOGLYCEMIANTES

1°) Les syndromes para-neoplasiques.

Il est intéressant de noter certaines associations curieuses en particulier les associations de *manifestations cutanées :*

— acanthosis nigricans
— naevi multiples
— papillomatose diffuse

(ces derniers cas étant plutôt décrits, il est vrai, dans le cadre des syndromes parnéoplasiques s'accompagnant d'une hypoglycémie terminale)

— dermofibrosarcome récidivant avec métastases cutanées multiples décrit par Papaioannou.
— l'ostéoarthropathie hypertrophiante ou maladie de Pierre Marie peut coexister avec des tumeurs intra-thoraciques (19, 49).

2°) Les syndromes endocriniens associes.

Ces associations ont été particulièrement étudiées par Barenghi (18) et Poppi (138). Avec Barenghi, nous remarquerons que l'association d'un syndrome hypoglycémiant par tumeur extra-pancréatique avec une endocrinopathie mono ou pluri glandulaire est commune dans les cas de carcinomes cortico-surrénaux et dans quelques cas d'hépatomes.

Lorsque, au contraire, une endocrinopathie se trouve associée à l'hypoglycémie liée à une tumeur mésenchymateuse, c'est-à-dire un tissu qui devrait être dépourvu de propriétés hormonales et de fonctions métaboliques, cela ne manque pas de soulever de nombreux problèmes pathogéniques.

a) *Acromégalie.*

Duncan et coll. (42) rapportent le cas d'un homme de 45 ans porteur d'un fibrosarcome rétropéritonéal qui présentait également une acromégalie avec gigantisme somatique et splanchnomégalie. Le cas de Mahkota (108) associant un fibrome pleural, un goitre colloïde et une hyperplasie antéhypophysaire et corticosurrénalienne chez un homme de 55 ans, est plus intéressant; en effet, l'acromégalie aurait regressé après exérèse de la tumeur.

b) *Goitre et hyperthyroïdie.*

L'association la plus fréquente est celle des T.E.P.H. avec une endocrinopathie de type thyroïdo-hypophysaire (7, 18, 108, 115, 134, 179, 184).

On notera avec intérêt l'observation de Staffieri et coll. (179) à propos d'un malade associant syndrome hypoglycémiant, goitre et gynécomastie. Les auteurs modifièrent un premier diagnostic histologique de sarcome à cellules rondes et fusiformes (analogue donc à tant d'autres associés à l'hypoglycémie) en « dysembryoplasie sarcomateuse avec une différenciation cortico-surrénale ». Les trois symptomes (hypoglycémie, goitre et gynécomastie) disparurent dans la phase post-opératoire.

Barenghi et Cerruti (17) rapportent le cas d'un homme porteur d'un fibrosarcome rétropéritonéal, à cellules fusiformes, hypoglycémiant, associé à un goitre avec hyperthyroïdisme, gynécomastie et impuissance sexuelle qui étaient apparues presque comtemporainement à peu près deux ans avant l'apparition des troubles

hypoglycémiques neuropsychiques. Si le goitre et l'hyperthyroïdisme (qui avaient exigé un traitement radioiodique) ont regressé modestement après l'extirpation du sarcome rétropéritonéal, l'hypoglycémie, la gynécomastie et l'impuissance sexuelle disparurent rapidement.

c) *Troubles des fonctions sexuelles.*

Outre le cas cité précédemment, notons celui de Tranquada (189) rapportant un syndrome virilisant chez une malade porteuse d'une tumeur thécale hypoglycémiante. Howard et Davis (69) rapportent, chez une jeune fille de 17 ans, un hémangiopéricytome rétropéritonéal hypoglycémiant associé à un hirsutisme avec diminution des gonadotrophines et des 17-cétostéroïdes et hyperoestrogénurie. Les troubles endocriniens disparurent en phase post-opératoire ainsi que l'hypoglycémie; cette dernière ne devait pas réapparaître malgré la reprise tumorale, mais par contre, devait s'installer une insuffisance cortico-surrénalienne.

d) *Troubles parathyroïdiens.*

Nous n'avons relevé qu'un seul cas décrit par Papaioannou (129) : celui d'un rhabdomyosarcome de la fesse hypoglycémiant associé à une néphrocalcinose, une hyperphosphorémie et des calcifications des métastases pulmonaires.

e) *Hypercorticisme.*

Exception faite des cas relatifs aux tumeurs surrénaliennes sur lesquels nous reviendrons plus loin, nous citerons un cas de fibrome de la plèvre hypoglycémiant avec goitre colloïde et hyperplasie antéhypophysaire et des cortico-surrénales (108).

f) *Hypoglycémie et... diabète.*

Nous ne rangerons pas ici les cas de diabète induits par le diazoxide décrit par plusieurs auteurs (dont Dar-

NAUD et coll. [35]) dont nous parlerons plus loin. Mais il est intéressant de relever l'existence dans 5 cas (27, 121, 123, 188, 198) d'un précédent diabète méliturique, disparu progressivement avec l'évolution des manifestations hypoglycémiques.

— Ces syndromes associés aux tumeurs hypoglycémiantes sont-ils purement fortuits ou, au contraire, très étroitement liés à celles-ci ? En effet, il est troublant de constater que l'ablation de la tumeur fait disparaître assez souvent, non seulement l'hypoglycémie, mais encore les syndromes décrits. On peut noter toutefois que ces faits sont en faveur de la sécrétion d'une ou plusieurs substances par la tumeur.

CONCLUSION

En présence d'une manifestation hypoglycémique, s'il faut avoir à l'esprit la possibilité d'une tumeur pancréatique, il convient également de songer à l'éventualité d'une tumeur extra-pancréatique, et de la rechercher. D'autre part, inversement, ainsi que le recommande UNGER, chez un malade porteur d'une néoplasie connue avant d'attribuer à une métastase cérébrale l'apparition possible de signes neurologiques ou de n'importe quel tableau psychotique ou d'épisodes convulsifs ou encore d'un coma, il faut éliminer d'abord la nature hypoglycémique de ces manifestations.

II. — DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

CARACTERES ANATOMIQUES

Les caractères anatomo-pahologiques des T.E.P.H. permettent de mettre en lumière certains points importants concernant la nature, la reconnaissance et le traitement de ces tumeurs.

1°) Topographie

La topographie de ces tumeurs est variable, mais certaines localisations sont privilégiées. Elles peuvent être dans l'ordre décroissant (sur 156 cas) :

a) *Abdominales : — Rétropéritonéales* (36,8 %)

- en connection avec le rein (au point de nécessiter une néphrectomie au moment de l'exérèse)
- près d'une surrénale
- rétropancréatiques
- elles peuvent également contracter des relations avec la vessie, le sacrum ou le colon descendant.

— *Intrapéritonéales* (39,9 %)

- elles peuvent être sans rapport précis avec un organe envahissant tout le péritoine
- le plus souvent, elles atteignent un organe précis :

— le foie
— l'intestin grêle
— l'utérus
— l'ovaire ou le testicule.

b) *Thoraciques* (23,2 %)

— en général, pleuromédiastinales intéressant plus ou moins les poumons et le diaphragme
— bronchiques dans de rares cas.

c) Extra-thoraco-abdominales (0,1 %)

— dans la fesse (un cas de rhabdomyosarcome)
— dans la paroi abdominale (un cas de dermofibrosarcome avec métastases diffuses en particulier céphaliques)

Tous deux ont été observés par Mac Peack et Papaioannou (129, 107).

Sur 165 cas	Localisation	Pourcentage
56	Rétropéritonéales	36,8
62	Intrapéritonéales	39,9
36	Thoraciques	23,2
2	extrathoracoabdominales	0,1

2° — Poids

Les observations de tous les auteurs concordent sur les dimensions et le poids de ces tumeurs. Elles sont en effet volumineuses et peuvent peser de quelques centaines de grammes à 20 kg (dans l'observation de Duncan [42]). Mais le plus souvent elles sont de l'ordre de 1 à 2 kg.

Ceci permet de les *opposer aux tumeurs des îlots de* LANGERHANS qui sont toujours plus petites (1 à 2 centimètres de diamètre en moyenne) et peuvent passer inaperçues.

ASPECT MACROSCOPIQUE.

Les T.E.P.H. sont, le plus souvent, entourées d'une *capsule* de tissu conjonctif, et la plupart des auteurs insiste sur sa *riche vascularisation*; ceci a son importance au moment d'une éventuelle intervention d'exérèse.

De couleur blanchâtre ou légèrement jaunâtre, elles peuvent se présenter libres ou adhérentes au tissu avoisinant (pouvant obliger à sacrifier l'organe auquel elles sont accolées) rarement envahissantes ou infiltrantes.

Elles sont dotées souvent d'un *pédicule conjonctivo-vasculaire.* C'est d'ailleurs grâce à cette particularité anatomique que l'on peut, au moment de l'intervention, effectuer divers prélèvements sanguins (afin de doser l'insulinémie, la lactacidémie, la cortisolémie, etc...) pour tenter d'élucider la physiopathologie de ces tumeurs.

— La masse tumorale peut fréquemment avoir un aspect plurilobé ou nodulaire.
— Sa consistance varie, de solide à demi-élastique, molle ou gélatineuse.
— Ces variétés d'aspects sont en rapport non seulement avec le type histogénétique de la néoplasie, mais aussi avec sa particulière évolutivité.
— *A la coupe,* on trouve fréquemment des zones hémorragiques (témoignant de la richesse vasculaire dont elles sont dotées) nécrotico-hémorragiques. On peut trouver des calcifications. Dans plusieurs cas, la structure est franchement hétérogène, faite de zones fermes et de zones plus ramolies (AUGUST (8), ANDREW (3).

CARACTERES HISTOLOGIQUES.

Les caractères histologiques des T.E.P.H. constituent un des éléments les plus controversés sur le plan diagnostic. En effet, ces tumeurs présentent de réelles difficultés d'interprétation, en particulier lorsqu'elles sont d'origine mésenchymateuse. Ainsi, on peut citer le cas de KATSCH (79) qui fut jugé comme étant un sarcome fusi-cellulaire immature lors d'un premier examen, et dans un deuxième temps comme un carcinome; ou encore le cas de MILLER (177) pour lequel on a proposé les diagnostics de mésothéliome fibreux, neurosarcome et léiomysarcome.

Il est difficile de dégager des caractéristiques communes à toutes les tumeurs hypoglycémiantes. Tout au plus, peut-on indiquer certains faits observés dans moins de la moitié des cas :

— la présence de cellules fusiformes à noyau ovoïde, à cytoplasme clairsemé (splinde-cells dans la terminologie anglo-saxone);

— Les colorations spéciales (MASSON, WILDER) montrent en général que les fibres collagènes et de réticulines sont rares. Cependant, dans plusieurs observations (dont ANDREW [3] et AUGUST [8]), la structure histologique varie selon les zones : dans les régions de consistance ferme, le tissu collagène est relativement abondant, dans les zones plus molles, la tumeur est plus riche en cellules.

— La recherche d'images de sécrétion dans la tumeur est en général décevante et nous reviendrons plus loin sur la valeur à attribuer à la coloration de GOMORI.

Nous avons relevé dans la littérature 156 cas de tumeurs hypoglycémiantes extra-pancératiques.

Il est difficile de classer ces tumeurs selon leur tissu d'origine, mais leur classification semble plus aisée à partir de caractères morphologiques, c'est-à-dire en regroupant les tumeurs ayant les mêmes aspects structuraux plutôt que la même origine cellulaire.

Seules, 10 *observations concernent des tumeurs bénignes* : il s'agit 4 fois de fibromes dont 3 de localisation thoracique (19, 26, 196) et un fibrome ovarien (116). On trouve également 2 mésothéliomes fibreux bénins (94, 203), 3 neuro-fibromes (36, 64, 157), 1 fibrolipome (57) et 1 rhabdomyofibrome (5).

Toutes les autres tumeurs sont malignes. Les diagnostics histologiques les plus couramment portés sont ceux de fibrosarcomes (42 observations) ou de sarcomes à « cellules fusiformes » (8 observations). Dans 22 cas, on parle de mésothéliomes.

Quelquefois, la différenciation est plus précise. On parle alors de liposarcome (66), neurofibrosarcomes (135, 147), hémangiopéricytomes (33, 69, 132, 172), rhabdomyosarcome (129), leiomyosarcomes (31, 105, 106, 113, 168). On trouve également 1 paragangliome (48), 1 dermatofibrosarcome (107), 1 pseudomyxome (145), 3 lymphosarcomes (112, 144, 198) et, enfin, 2 neuroblastomes (135, 147).

Les tumeurs franchement épithéliales ne représentent qu'un tiers des cas.

sur 156 cas	Tumeurs mésenchymateuses	sur 156 cas	Tumeurs épitheliales	sur 156 cas	Tumeurs diverses
20	mésotheliomes malins	30	hépatomes	1	rhabdomyofribrome
2	mésotheliomes bénins	3	cholangiomes	1	rhabdomyosarcome
42	fibrosarcomes	10	carcinomes surrénaliens	5	leiomyosarcomes
8	sarcomes à cel. fusiformes	2	carcionmes bronchiques	4	hémangiopéricytomes
2	fibromes	1	carcinome pulmonaire	1	angiofibrosarcome
1	fibrolipome	3	adénocarcinomes gastriques	3	lymphosarcomes
1	liposarcome	3	carcinomes indifférenciés rétropéritoneaux	2	neuroblastomes
3	neurofibromes	1	tumeurs de Wilms	1	pseudomyxome
2	neurofibrosarcomes			1	paragangliome
				1	dermatofibrosarcome
				1	fibrome ovarien
				1	dysgerminome paramètre

III. — DONNEES BIOLOGIQUES

De même que pour les données anatomo-pathologiques, il est frappant, en revoyant la littérature, de constater la discordance des examens de laboratoire mis en œuvre et des résultats exposés.

Nous rapportons ici les principaux examens utilisés pour prouver la nature hypoglycémique des manifestations cliniques observées, distinguer les hypoglycémies fonctionnelles et organiques, enfin tenter une approche physiopathogénique.

— La Glycemie : son taux nettement inférieur à la moyenne constitue le moyen le plus simple et le plus sûr pour évaluer un état hypoglycémique. Elle est fréquente à environ 0,45 g/L au moment des manifestations cliniques. On peut sensibiliser le test par :

— L'epreuve du jeune de 8 heures, 12 ou 24 heures.

- on ne donne rien par voie orale,
- on perfuse lentement le malade avec une solution de Ringer,
- on garde à portée de la main une solution de glucose hypertonique.

Les prélèvements sanguins sont faits toutes les heures jusqu'à ce que les symptômes apparaissent. Cette épreuve est cependant dangereuse pour le malade.

— L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE : les techniques sont nombreuses (par voie orale ou par voie intraveineuse).

Dans les cas de T.E.P.H., la courbe peut être *normale* de type *diabétique ou pré-diabétique.*

L'épreuve a rarement été prolongée au-delà de 3 heures. On peut doser en même temps l'insulinémie, les acides gras, la cortisolémie.

Nous pensons qu'il est utile :

1°) de sensibiliser l'hyperglycémie provoquée par *voie orale* en donnant, au cours des 3 jours précédent l'épreuve, une « charge » glucidique de 400 gr par jour afin de stimuler la sécrétion des cellules béta langerhansiennes.

2°) de prolonger l'épreuve au-delà de la 3e heure afin de voir s'il se produit un effet STAUB.

— LE TEST DE TOLERANCE A L'INSULINE a été utilisé par certains pour éliminer un insulinome. Dans les tumeurs pancréatiques, la sensibilité de l'action hypoglycémiante de l'insuline est généralement faible. II a été effectué six fois pour des tumeurs extra-pancréatiques avec cinq réponses positives (malaises hypoglycémiques et glycémie inférieure à 0, 40 g/l) et une réponse normale dans le cas de VOLPE (201).

Mais cette épreuve n'est pas indispensable pour différencier insulionmes et tumeurs extra-pancréatiques et peut être même *dangereuse* dans ces dernières.

— TEST AU TOLBUTAMIDE INTRAVEINEUX.

Ce test est habituellement positif chez les malades porteurs de tumeurs insulaires (abaissement de la glycémie de 0,50 gr en 30 mn après injection de 1 gr. de tolbutamide).

Il a été pratiqué 18 fois pour des T.E.P.H., notamment par Audet (7), Barenghi (17), Leger (94), Vaissman (198), Thorn (188), etc...

Dans la moitié des cas, la plycémie s'abaisse de 30 % mais l'épreuve est négative pour les autres cas. Notons le cas de Leger (94) chez le malade duquel l'épreuve est restée positive après pancréatectomie et est redevenue normale seulement après exérèse de la tumeur.

Cette épreuve, également *dangereuse*, ne paraît pas indispensable pour le diagnostic des T.E.P.H., car s'il est positif dans les hyperinsulinismes, il peut également l'être dans les hypoglycémies par sensibilité à la leucine, les déficits en glucagon ainsi que dans l'azotémie et les malnutritions.

— Epreuve a la L-Leucine.

Chez les sujets présentant des hypoglycémies par sensibilité à la L-leucine, la glycémie chute de 50 % 40 mn après ingestion de cet acide aminé.

Il est le plus souvent négatif dans les T.E.P.H., sauf une fois dans le cas d'Oleesky (126), ce qui aurait fait supposer la sécrétion de leucine par la tumeur (mais ceci n'a pas été confirmé).

Il est intéressant de noter ici que l'hypoglycémie à la leucine pourrait être due :

1. — à la stimulation de la production pancréatique d'insuline;
2. — à la potentialisation de l'insuline circulante (Cochrane).

Cette épreuve représente un *danger relatif*.

— Test au Glucagon.

Ce test est utilisé pour tester les réserves hépatiques de glycogène (le glucagon active la phosphorylase hépatyique et, par là, stimule la glycogénolyse et provoque une élévation de la glycémie).

Il a été positif dans quelques cas de T.E.P.H. (53, 126, 181, 200), marquant ainsi des réserves de glycogène hépatique normales et négatives dans d'autres (85, 88).

De même, l'analyse chimique directe du glycogène hépatique a montré des réserves normales dans quelques cas (8, 124, 189, 200) et abaissées dans d'autres (7, 88, 159).

— Epreuve de stimulation a l'Adreline-Epinephrine.

Cette épreuve apprécie la capacité de mobilisation du glycogène hépatique. Pratiquée 4 fois par l'adrénaline (17, 40, 53, 61) et 3 fois par l'épinéphrine (31, 104, 146), elle ne donne de résultats normaux que 3 fois.

— Ajoutons certaines épreuves moins utilisées et sans grand intérêt :

— l'hyperglycémie à l'A.C.T.H.
— l'épreuve de surcharge au galactose.

— *Les dosages de la S.T.H. et du glucagon circulants* ont été pratiqués dans 5 cas par Rosselin (146) et ont été trouvés faibles ou normaux dans 3 cas.

Avant d'aborder le problème complexe de la recherche de l'insuline ou d'une substance insuline-like, il faut signaler que les autres examens de laboratoires apportent peu de choses pour la compréhension du syndrome des tumeurs hypoglycémiantes.

— Une anémie hypochrome et une vitesse de sédimentation accélérée sont choses communes à bon nombre de néoplasies.

— Le cholestérol, les lipides sériques, les acides gras non estérifiés sont pratiquement normaux le plus souvent.

— La lactécidémie n'est élevée que dans deux cas (Barjon [19], August [8].)

— Les hormones surrénaliennes feront l'objet d'un paragraphe spécial.

— Seule, la kaliémie est abaissée dans la grande majorité des cas. (Ceci, sur le plan théorique, pourrait être attribué à un passage intense du glucose à l'intérieur de la cellule sous l'influence de l'insuline ou d'une substance insuline-like).

RECHERCHES DE L'ACTIVITE INSULINE-LIKE ET DOSAGE DE L'INSULINE

Il existe deux sortes de méthodes :

I. — Les methodes biologiques.

Remarquons d'emblée que dans ce groupe on dose *une activité hypoglycémiante et non l'insuline elle-même.*

a) *Méthodes dites « in vivo »*

On évalue la concentration d'insuline ou l'insuline like activity (I.L.A.) en comparant les effets produits par un échantillon du plasma ou d'extraits de tumeurs que l'on veut étudier, avec ceux d'une préparation hormonale standard sur des animaux de laboratoire rendus sensibles à l'action de l'insuline ou de substance insuline-like (lapins, rats, souris hypophysectomisées ou surrénalectomisés).

b) *Méthodes dites « in vitro »* (VALANCE-OVEN).

Elles consistent à évaluer l'activité insulinique moyenne (toujours par comparaison avec une préparation hormonale standard) soit par :

— calcul de la consommation du glucose,
— ou des échanges gazeux totaux,
— ou de la production de CO2 (c'est-à-dire l'oxydation du glucose)

dans un milieu d'incubation représenté par *le tissu adipeux de l'épidydime du rat.*

On peut encore évaluer :

— la captation du glucose
— ou l'augmentation du glycogène

dans le *diaphragme du rat* ou de la souris.

On attribue indirectement les effets obtenus à l'insuline ou à une substance I.L.A. en comparant les mêmes effets, que l'on observe en utilisant du plasma de chien pancréatectomisé (GROEN) ou bien du plasma enrichi de groupements sulphydrils inhibant l'insuline ou neutralisé par du sérum anti-insuline (RANDLE).

Les meilleurs résultats sont obtenus par la méthode de RENOLD (au glucose marqué) qui mesure l'accumulation de CO2 radioactif.

II. — LES METHODES IMMNUNOLOGIQUES.

Elles étudient l'insuline pancréatique ou les sécrétions insuline-like ayant la même structure que l'insuline.

Rappelons d'abord qu'il existe deux sortes d'insuline :

— *l'insuline libre* (active), supprimable par le sérum anti-insuline, peu abondante en période de jeûne, et qui augmente en période post-prandiale.

— *l'insuline liée* aux complexes protidiques (inactive) non supprimable par le sérum anti-insuline, très abondante en période de jeûne.

On mesure la quantité d'insuline contenue dans le plasma ou la préparation testée (par comparaison avec une insuline standard)par la quantité de sérum anti-insuline nécessaire pour la neutraliser. On utilise pour cela :

— l'hémolyse d'hématies sensibilisées à l'insuline (Arquilla)

— l'emploi d'une insuline marquée à $l'I^{131}$ (Yalow-Berson) (1).

Ces méthodes permettent de révéler seulement l'insuline dans sa forme libre; pour la séparation de la fraction libre et de la fraction liée, ainsi que pour démontrer la relation entre le sérum immun et la solution testée on utilise :

— la chromatoélectrophorèse (Berson-Yalow)

— la précipitation fractionnée à l'aide de solutions salines (Grodsky)

— l'immuno-précipitation à l'aide d'antisérums spécifiquement antiglobuline (Paulson, Randle, Halles).

Remarques.

— Le dosage immunologique est valable pour l'insuline pancréatique, mais peut être sans intérêt dans le dosage d'une substance insuline-like.

— Sans entrer dans le détail de ces méthodes ni appronfondir le problème, encore partiellement non réso-

(1) L'insulinémie est considérée comme normale entre 0 et 70 γU/ml. Mais ce qui importe surtout, ce sont ses variations au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale.

lu de la nature des différentes fractions insuliniques et de la substance insuline-like, on peut toutefois dire que les méthodes actuellement utilisées ont seulement une certaine *valeur qualitative.*

Ceci tient avant tout :

1°) au petit nombre de cas ainsi testés,

2°) à l'emploi de techniques différentes non comparables,

3°) à l'emploi de préparations pures ou diluées en pourcentages différents (117),

4°) à la variabilité des valeurs plasmatiques par rapport aux divers temps de prélèvement,

5°)à la variabilité des valeurs obtenues avec les extraits des tissus en général, et des tumeurs en particulier, en rapport avec la zone de prélèvement (prélèvement de tissu fibreux ou parenchymateux) (8),

6°) à la technique d'extraction et de dilution (extraction en solution saline, dans l'acétone ou l'acide-alcool; selon FIELD [48], cette dernière serait la plus efficace, de même pour STEINKE [182]),

7°) au faible crédit que l'on peut en général accorder aux expériences faites « in vitro » au cours desquelles on trouve normalement des taux de glucose plus élevés (FIELD [48] et LEGER [94-95] l'auraient démontré dans un cas d'hémopathie leucocytaire).

IV. — TRAITEMENT DES T.E.P.H.
PRONOSTIC - DEVENIR

En l'absence de traitement satisfaisant, les malades porteurs de tumeurs extra-pancréatiques meurent rapidement après l'apparition de l'hypoglycémie et du fait de celle-ci.

Le traitement chirurgical.

est le traitement de choix aussi bien pour l'éradication de la néoplasie que pour le traitement de l'hypoglycémie.

Une fois le diagnostic d'hypoglycémie organique posé et lorsque l'intervention est possible, celle-ci doit être tentée *rapidement*, car l'exérèse de la tumeur pourra :

— entraîner une survie appréciable surtout dans le cas de tumeurs mésenchymateuses, même malignes,
— éviter des désordres métaboliques graves,
— éviter des lésions neurologiques irréversibles ou fatales.

A) Si l'on considère que toutes ces tumeurs ont atteint un volume important avant que n'apparaissent les symptômes d'hypoglycémie, on peut raisonnablement estimer que la réduction ou l'exérèse de la masse tumorale sera suivie d'une amélioration de ces symptômes.

De fait, l'ablation de la tumeur ou sa résection partielle a *toujours pour conséquence* la correction immédiate des désordres glycémiques qui, cependant, réapparaitront lors des récidives ou des métastases.

L'intervention doit être tentée car, même si elle est effectuée seulement dans un but palliatif et non curatif, l'exérèse même incomplète apporte une rémission appréciable des désordres métaboliques (33, 87, 130, 140, 191). Mais il faut, pour avoir toutes chances d'être efficace, que la résection soit totale; ceci peut être difficile, voire impossible, en raison du volume de la tumeur, de son hypervascularisation ou de son extension.

Il est *inutile*, voire même dangereux (du fait de la survenue toujours possible d'un choc hypoglycémique fatal) de pratiquer des interventions limitées à un prélèvement biopsique ainsi que les pancréatectomies totales ou partielles. Ceci est certainement un des avertissements les plus importants que la littérature donne au chirurgien car son intervention limitée et l'exploration du pancréas n'apporteront, en aucun cas, une rémission des phénomènes hypoglycémiques, même s'il découvrait une tumeur insulaire.

Cependant, en ce qui concerne l'acte opératoire en lui-même, de nombreux auteurs soulignent la nécessité d'administrer avant et pendant toute l'intervention *et sous le contrôle répété de la glycémie*, de grandes quantités de solutions de glucose, conjointement aux préparations anti-hypoglycémiques; et ceci d'autant plus que l'on sait que l'anesthésie masquera les signes d'une crise hypoglycémique. De plus, on veillera à apporter la quantité de sang nécessaire pour compenser les pertes, parfois très abondantes, étant donné la riche vascularisation de ces tumeurs. Ces deux précautions ont pour but d'éviter que ne se produise ce que LEGER appelle « le collapsus hypoglycémique post-opératoire mortel ».

B) Par ailleurs, outre l'arrêt presque immédiat de la symptomatologie hypoglycémiante, après l'ablation de la tumeur, on constate très souvent l'apparition, pour une période de temps variable de quelques jours à quelques semaines, d'une *hyperglycémie* avec ou sans glycosurie.

Ceci est la preuve presque constante de la disparition du principe hypoglycémiant.

Les opinions sont divergentes en ce qui concerne l'explication de ce phénomène. Pour AUGUST (8), BOSCHELL (24) et d'autres, l'hyperglycémie pourrait être considérée comme une conséquence de l'arrêt progressif de la production d'insuline pancréatique au cours de la période précédent l'apparition des phénomènes hypoglycémiques. Lorsque l'on interrompt brusquement l'activité insulinique ou insuline-like de la tumeur extrapancréatique, la quantité d'insuline circulante est alors passagèrement insuffisante.

Pour JOHNSTON, il s'agirait de la persistance d'une sécrétion en excès des antagonistes de l'insuline qui prédominent momentanément. Cette opinion est partagée par MIROUZE qui en trouve la raison dans une hyperplasie des cellules insulaires alpha ou une hyperplasie surrénalienne et la preuve de cette théorie dans la regression spontanée du diabète et la normalisation du taux des stéroïdes urinaires.

Cependant, comme pour toutes néoplasies, la solution chirurgicale ne peut pas toujours être envisagée. Ceci est vrai chez les malades incapables de supporter une intervention chirurgicale majeure, ou porteurs de tumeur inextirpable ou trop matastasiée. Ainsi, dans un but purement palliatif, on a pu proposer d'autres solutions thérapeutiques.

La radiotherapie.

Sa valeur, pour réduire et faire disparaître, parfois pendant de longues périodes, des troubles du métabolisme glucidique, a été démontrée par plusieurs auteurs (Hines [66], Oleesky [126], Papaioannou [129], Porter [140] et Scholtz [158]; dans le cas ce dernier, il est étonnant de constater que la tumeur n'avait pas varié de volume).

La radiothérapie constitue un bon moyen de destruction pour les tumeurs très limitées et parfois peut être le seul traitement applicable à certains patients dont l'état général ne permettrait pas une intervention. C'est ainsi que dans le cas de Papaioannou (129), l'intervention n'a été rendue possible qu'après réduction de la tumeur par radiothérapie et que le malade n'ait plus présenté de coma hypoglycémique.

La chimiotherapie.

Les agents chimiques ont été utilisés avec des résultats médiocres ou nuls.

Il faut cependant citer le malade de Vaissman (198) porteur d'un lymphosarcome chez lequel le cyclophosphamide a eu quelques succès.

Cependant, aucune amélioration des symptômes hypoglycémiques n'a pu être obtenue avec la Vincristine (64), les moutardes azotées (42, 69), le Fluoro-uracile (141, 158) ou encore l'Endoxan (98); il en a été de même pour Hines (66) qui avait essayé des perfusions localisées de cet antimitotique.

Enfin, Decoster (36), Duncan (42) et Meyer-Hoffmann (115) ont démontré que l'Alloxane n'avait aucune action sur les hypoglycémies tumorales.

Le Diazoxide.

Il convient de faire une place à part à ce sulfamide hyperglycémiant. Synthétisé en 1961 par Rubin et coll (150), il fut présenté d'abord comme un agent hypotenseur banal (Hyperstat) et ce n'est que plus tard que son pouvoir hyperglycémiant fut reconnu.

Il répond à la formule chimique suivante : 3-méthyl; 7-chloro; 1, 2, 4-benzothiadiazine; 1,1-dioxyde.

I. — *Son action* est essentiellement :
— hypotensive faible (peut-être par son action sur le muscle artériel [Rubin]).
— hyperglycémiante, seul ou associé à un autre thiazide diurétique (44, 96, 163, 195) ou à l'hormone somatotrope (44) qui en accroissent l'activité.
L'hyperglycémie est rapide et reversible (185).

II. — *Ses inconvénients* en limitent l'utilisation :
— nausées, vomissements cédant rapidement lors de l'interruption du traitement (35, 195)
— hypotension orthostatique
— tachycardie
— effet antidiurétique qui favorise la rétention hydrosodée avec pour conséquence la formation d'œdèmes
— hyperuricémie (41)
— hirsutisme sans autre signes de virilisation (ne faisant pas intervenir les stéroïdes génitaux dont l'excrétion urinaire reste normale, ni une anomalie des porphyrines) (apparaissant après 7 à 10 semaines de traitement - Observations de Mereu [114] dans une hypoglycémie idiopathique et une hypoglycémie par sensibilité à la leucine.)
— apparition d'un diabète (réversible). Observations de Darnaud et coll. (35).

III. — *Utilisation* (statistiques de la Schering Corporation).

— Hypoglycémies essentielles de l'enfance (14 cas, 2 échecs)

— Hypoglycémies par sensibilisation à la leucine (17 cas avec d'excellents résultats).

— Tumeurs langerhansiennes hypersécrétantes (bénignes 32 cas avec d'excellents résultats) (malignes 14 cas avec d'excellents résultats sur l'hypoglycémie).

— Tumeurs extranpancréatiques hypoglycémiantes (4 sarcomes dont 3 rétropéritonéaux avec de bons résultats, mais dans le cas de DARNAUD, apparition, le 7e jour, d'un diabète acido-cétosique)
(1 neuroblastome
(1 cholangiome malin
(2 hépatomes : ici l'échec du diaxozide a été rapporté à l'insuffisance du tissu hépatique fonctionnel.)

— Glycogénoses : deux cas avec succès

— Hypopituitarisme : deux cas dont un échec et un diabète

— Cirrhose du foie : un cas, l'échec est rapporté à l'insuffisance du tissu hépatique fonctionnel.

La posologie et la voie d'administration varient en fonction des cas.

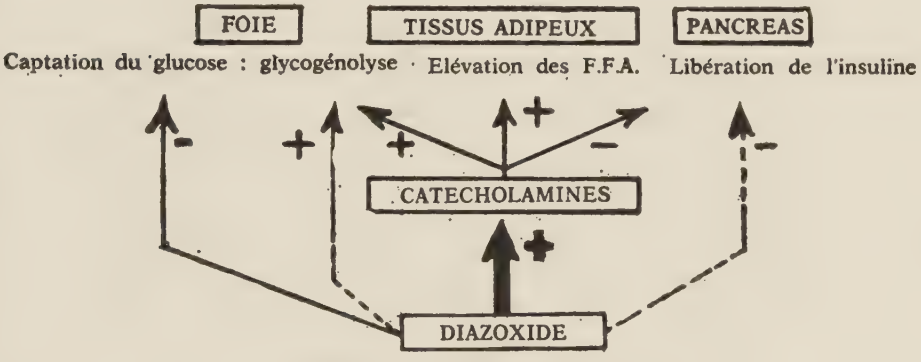
Ainsi, par exemple, DARNAUD et coll. (35) donnent 5 comprimés à 100 mg par jour à dose progressive du 1er au 17e jour, ou encore MEREU (114) donne 5 à 20 mg par kg et par jour.

GRABER (60) et ERNESTI (44) le donnent à raison de 5 mg par kg par voie intraveineuse puis prennent le relais par voie orale.

Rappelons enfin que l'association avec un diurétique thiazique (13) et avec l'hormone somatotrope dans les cas sévères (44) en accroissent l'activité.

IV. — *Mécanisme d'action sur l'hypoglycémie.*

Les études effectuées sur ce produit tendent à établir que son pouvoir hyperglycémiant s'exerce au niveau du pancréas endocrine du foie et des tissus adipeux soit *directement* soit *par l'intermédiaire des catécholamines.*



(d'après Paraf, Rautureau, Texier [131]).

1°) Tabachnick et coll. (185) ont démontré expérimentalement que le glycogène musculaire et hépatique diminue après administration du diazoxide.

2°) Paraf (131) et Darnaud (35) confirment ces faits après vérification nécropsique et pensent que cet *excès de glycogénolyse* est probablement dû à une augmentation de la quantité de phosphorylase active disponible dans le foie.

Spergel et Blecheir ont utilisé avec succès le diazoxide. Chez un enfant atteint de glycogénolyse du type I de Cori, où l'absence de glucose-6-phosphatase rendait

impossible la glycogénolyse. Pendant le traitement, l'évolution des courbes d'hyperglycémie provoquée par voie orale (avec détermination parallèle de l'insulinémie et des acides gras libres) fait évoquer à ces auteurs (à côté de l'inhibition de la libération de l'insuline par le pancréas) la possibilité d'une *diminution de la captation hépatique du glucose.*

Ces phénomènes s'accompagnent *d'une élévation du taux des acides gras libres* (Darnaud [35] et Loubatieres [100-101]).

3°) De nombreux auteurs (35, 44, 93, 100, 130, 131, 146, 180) estiment que le diazoxide agit également *par l'intermédiaire des catécholamines.*

Normalement, les catécholamines interviennent à plusieurs endroits dans la régulation de la glycémie :

— elles diminuent la libération d'insuline par le pancréas,

— elles accélèrent la glycogénolyse en intervenant comme le glucagon dans les phénomènes de phosphorylation du glycogène,

— elles provoquent une importante mobilisation des acides gras libres à partir du tissu adipeux.

Loubatieres et coll. (100-101), tout en confirmant les résultats précédents, démontrent l'élévation du taux des catécholamines et insistent sur ce facteur dans le déterminisme de l'hyperglycémie due au diazoxide.

Staquet (180) et Lebacq (93) montrent que l'élévation de la glycémie se produit au même moment où la pression artérielle s'abaisse sous l'influence du diazoxide. Ils attribuent l'élévation de la glycémie aux catécholamines libérées par suite de l'hypotension.

Cependant, Lebacq (93) montre que l'administration de réserpine qui épuise les stocks de catécholamines n'a pas empêché l'action hyperglycémiante du diazoxide.

Les produits qui bloquent les récepteurs béta adrénergiques comme le dichloroisoprénaline ou le propanolol (131) ou le Ba 39089 (93) diminuent l'activité du diazoxide.

Par ailleurs, le diazoxide *ne semble pas inhiber l'action périphérique de l'insuline,* puisque l'injection de 10 unités d'insuline ou 1 gr. de tolbutamide supprime, au moins partiellement, l'hyperglycémie qu'ils provoquent.

4°) *Action du diazoxide sur le pancréas.*

L'inhibition directe de la sécrétion pancréatique d'insuline sous l'effet du diazoxide a été mise en évidence tant in vivo que chez l'homme normal, diabétique ou présentant un hyperinsulinisme d'origine pancréatique (46, 60, 110, 155, 163) et chez le chien (100-101) et in vitro sur le pancréas du lapin par Howell (70).

Graber (60), Seltzer (163) et Unger (195) ont montré, par dosages immunologiques au cours du traitement par le diazoxide, la *dépression progressive de l'insulinémie.*

Pour Rosselin (146), si un hyperinsulinisme n'est pas en cause dans les hypoglycémies tumorales extra-pancréatiques, il est possible que l'efficacité du diazoxide soit dans ces cas-là liée à une diminution de la sécrétion normale d'insuline (*dans la mesure où la tumeur élabore un agent potentialisateur*) et (ou) à une libération accrue de catécholamines.

Cependant, l'action du produit semble plus complexe, puisque Barnet et coll. ont montré que le diazoxide inhibe in vitro la captation de glucose par l'hémidiaphragme et la graisse épididymaire de rat, ce qui témoignerait donc d'une action périphérique.

Les Corticoides.

Leur efficacité n'est pas aussi remarquable que celle du diazoxide. Si les résultats obtenus sont parfois assez satisfaisants pendant les premiers mois, ils ne sont guère durables et les rechutes sont inévitables.

Le Glucagon - Glucagon zinc retard.

On connait l'utilité du glucagon dan la lutte contre les hypoglycémies. Un milligramme de l'hormone suffit en général à enrayer une hypoglycémie paroxystique; mais son action est de courte durée, la glycémie retrouvant sa valeur initiale une heure et demi après l'injection.

Si certains auteurs l'ont utilisé pour mettre fin au coma insulinique des cures de Sackel, il ne peut guère être utilisé dans le traitement de fond d'une hypoglycémie organique.

La mise au point, au cours des dernières années, d'un glucagon zinc retard laisse entrevoir de grandes possibilités concernant le traitement médical des hypoglycémies tumorales. II a déjà été utilisé par Roth et coll. (148) dans deux cas (un adénome insulaire et un carcinome insulaire). La durée d'activté du produit n'excède guère huit heures, mais a permis aux auteurs de limiter le traitement à une injection de 5 à 15 mg au moment du repas du soir, à condition toutefois de multiplier les repas dans le courant de la journée.

Cette forme retard du glucagon pourrait apporter beaucoup dans le domaine des T.E.P.H. mais à condition que le stock et la dynamique du glycogène hépatique soient normaux. Cependant, on ignore par contre quelle sera son action à long terme sur l'insulino-sécrétion.

L'Hormone Somatotrope.

La STH humaine purifiée a été utilisée également avec profit par Mahon (cité par Laurent [90]) dans un

cas de sarcome pelvien avec hypoglycémie, et à propos de carcinomes insulaires. Le mécanisme de son action, ici, est encore incertain. On sait que l'hormone de croissance humaine possède un effet hyperglycémiant mais surtout chez les sujets présentant un état diabétique ou prédiabétique alors qu'elle a peu d'action chez le sujet normal (Ikkos [72]).

Elle mobilise les acides gras libres à partir des triglycérides du tissu adipeux. Les F.F.A. bloquent la transformation du glucose en glucose-6-phosphate en inhibant l'hexokinase. Ils freinent donc l'oxydation du glucose par la voie d'Embden-Meyerhoff; il en résulte donc une hyperglycémie. Cette conception a été considérée par Mahon comme étant l'explication la plus vraisemblable de l'action de la S.T.H. chez ses malades.

Toutefois ,la S.T.H. pose encore de nombreux problèmes, tant en ce qui concerne les techniques de son extraction que son utilisation et sa tolérance au long cours.

La Dietetique.

Le régime de l'hypoglycémique ne saurait à lui seul avoir raison des épisodes cliniques d'hypoglycémie, mais il peut contribuer à en réduire la fréquence. Certains auteurs, dont Laurent (90), préconisent deux types de régime :

1°) Si la courbe d'hyperglycémie par voie orale est *de type paradiabétique,* un régime pauvre en glucides est souhaitable. Pour assurer un apport calorique suffisant, il sera hyperprotidique et discrètement hyperlipidique. La ration quotidienne sera fractionnée en 6 à 8 collations.

2°) Si la courbe d'hyperglycémie par voie orale est « *plate* », il faudra conseiller un régime hyperglucidique

qui réduira la fréquence des malaises. Ici aussi, le fractionnement des repas est indispensable.

Ces deux types de régime sont déterminés par le pouvoir hypoglycémiant relatif de la T.E.P.H. et du pancréas d'une part, et par l'importance de freinage de la sécrétion pancréatique normale par la tumeur.

Traitement des comas par hypoglycemie tumorale.

a) *Les solutions de glucose hypertonique* constituent le moyen le plus efficace et le plus rapide pour réduire une attaque hypoglycémique, à l'exclusion de tout autre sucre comme le fructose par exemple. Certains auteurs ont rapporté le cas de malades (porteur d'un fibrosarcome du foie dans l'observation de Snapper et coll.) dont les malaises hypoglycémiques s'amendaient rapidement après ingestion de sucre ou de nourriture à base de glucides, mais dont les comas étaient approfondis par l'administration intraveineuse de glucose. Ils pensaient que le glucose avait une influence directe sur le fonctionnement de la tumeur. En réalité, il faut éviter les fortes hypertonicités des solutes glucosés utilisés en réanimation.

Si un soluté à 30 % est utile pour les 20 premiers centimètres cubes injectés, il doit être remplacé ensuite par une solution de glucose à 10 %. En effet, *une tonicité élevée induit des perturbations* de l'osmolarité plasmatique qui peuvent être dangereuses.

b) *L'acide glutamique* doit être, selon certains, associé systématiquement au glucose dans tout coma hypoglycémique sévère ou prolongé, mais en aucun cas utilisé de façon isolée. Il doit être donné à la dose d'environ 10 mg/kg et par jour.

c) *Le glucagon* à la dose de 5 mg en sous-cutané ou *l'épinéphrine* (1 mg en sous-cutané) peuvent éga-

lement apporter une amélioration rapide à condition que le stock de glycogène hépatique soit suffisant et mobilisable, ce qui n'est pas toujours le cas dans ce type d'hypoglycémie, ainsi que nous avons eu l'occasion de le souligner.

PRONOSTIC - DEVENIR.

Le devenir des malades porteurs de T.E.P.H. est surtout fonction du degré de malignité de la tumeur; l'hypoglycémie ne majore pas le risque de décès. Le pronostic est difficile à établir. En effet, les observations recueillies ne permettent pas un recul suffisant et, dans bien des cas, nous ignorons le devenir des malades au-delà de six mois.

Cependant, seulement à titre indicatif, nous pouvons tenter de tirer quelques conclusions à partir de *97 observations* utilisables.

— *71 malades* ont été opérés et, dans 1/3 des cas, ils ont subi plusieurs interventions pour exploration, récidive ou métastase (8 cas avec pancréatectomie associée, sans succès).

— *26 malades* ont reçu uniquement un traitement médical.

Sur 71 opérés :

— 17 ont été opérés *avant* l'apparition de l'hypoglycémie pour une tumeur de même type que celle qui, plus tard, fut hypoglycémiante.

— 64 ont été opérés pour la première fois après l'apparition de l'hypoglycémie.

Sur 97 cas :

Décès post-opératoire	8
Décès avant 1 mois	14
Décès avant 4 mois	7
Survie ⩽ 6 mois	53
Survie entre 1 - 2 ans	36
Survie entre 3 - 4 ans	16
Survie entre 5 - 6 ans	6
Survie au-delà de 6 ans	4
Non précisés	14

V. — HYPOTHESES PHYSIOPATHOGENIQUES

L'aspect le plus intéressant mais également le plus obscur des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes est représenté par la relation existant entre celles-ci et le syndrome hypoglycémiant concomitant. Cette relation tumeur-hypoglycémie a suscité l'élaboration de nombreuses théories pour tenter d'élucider la génèse des troubles métaboliques.

Les différentes hypothèses proposées s'appuient sur quelques cas mais ne concordent généralement pas avec l'ensemble des faits.

Aucune de ces thérories n'est totalement satisfaisante ni exempte de critique. Ceci tient, comme le remarque DECOSTER :

1°) à la relative rareté du syndrome;

2°) aux caractères fragmentaires ou incomplets des recherches biologiques dans leurs modalités et leurs techniques.

Ces théories peuvent être groupées en *6 grands chapitres* que nous étudierons successivement.

1°) action mécanique de la tumeur,

2°) théories histologiques,

3°) anomalies du métabolisme glucidique,

4°) anomalies du métabolisme lipidique,

5°) production tumorale de stéroïdes naobolisants,

6°) anomalies du métabolisme insulinique - production tumorale d'une substance hypoglycémiante.

I. — Action mecanique de la tumeur.

a) Pour mémoire, nous rappelons l'hypothèse de Doedge (40) attribuant les manifestations neuropsychiques rencontrées dans l'évolution de ces tumeurs au déplacement du cœur et des gros vaisseaux par une tumeur médiastinale avec interférence sur la circulation cérébrale, en dehors de toute hypoglycémie (qu'il méconnaissait au début).

b) Certains auteurs (3, 106, 124, 161, 162) pensent que la tumeur exerce une compression du vague, du splanchnique ou du ganglion coeliaque, capable de bloquer les influx splanchniques hépatopètes qui déclenchent la glycogénolyse hépatique; il en résulterait une diminution de la glycogénolyse et, par voie de conséquence, une hypoglycémie. Ils se basent sur les expériences d'Evans qui ont démontré la diminution de la glycogénolyse chez les chats à la suite d'une splanchnicectomie.

Une telle action mécanique de la tumeur peut être à la rigueur envisagée dans les tumeurs abdominales, mais ne peut être retenue à l'encontre des tumeurs thoraciques et pelviennes et encore moins pour les tumeurs extra-thoraco-abdominales (par exemple dans le cas de Papaioannou et coll. [129] le siège de la tumeur, non encore métastasiée, est la fesse).

En effet, certains faits s'inscrivent *contre cette interprétation :*

— aucune modification de la glycémie n'a été observée dans d'autres tumeurs du médiastin, susceptibles de léser le vague.

— Si cette théorie était exacte, on devrait trouver un excès de glycogène hépatique dans le foie de ces malades, mais ceci n'est pas la règle (31, 35, 130, 162).

— En outre, Lazarus et Volk (200) ont pu montrer qu'une sympathectomie complète n'abolissait pas la réponse glycogénolytique à l'hypoglycémie.

c) Ces mêmes remarques s'appliquent aux théories de LAYSER (92) et de LEGER (94) qui estiment que la ptose vicérale, entraînée par la tumeur, produirait une torsion de la veine pancréatico-duodénale avec pour conséquence une stase veineuse intra-pancréatique avec hyperinsulinisme réflexe.

Cependant, dans les cas de SCHOLZ et coll. (158), NEVIUS et coll. (124), on peut estimer que la compression de la veine porte ou de la veine sushépatique par des tumeurs fibromateuses intra ou juxta-hépatiques puissent constituer dans ces cas une véritable exclusion fonctionnelle du foie.

2. — THEORIES HISTOLOGIQUES.

a) *T.E.P.H. et tumeur insulaire.*

Une fois que l'on a affirmé l'organicité d'une hypoglycémie, le premier diagnostic évoqué est celui d'adénome langerhansien qui, selon le mot de SENDRAIL, constitue « la grande chance de l'hypoglycémique ». Les faits démontrent qu'il n'en est pas toujours ainsi. On peut cependant se demander si les malades présentant une néoplasie extra-pancréatique ne sont pas en réalité porteurs d'une tumeur insulaire concomitente.

On rencontre, en effet, dans la littérature, des associations de tumeurs extra-pancréatiques et d'insulinomes, soit de nésidiomes métaplasiques (77, 79, 122), soit encore de cancers hépatiques hypoglycémiants. Il semble cependant s'agir vraisemblablement d'associations purement fortuites.

b) *La tumeur serait constituée de tissu pancréatique ectopique ou se comporterait comme une tumeur insulaire fonctionnante et atypique.*

A l'origine de cette hypothèse, se trouvent deux observations de SKILLERN (173) concernant les tumeurs

extra-pancréatiques hypoglycémiantes mésenchymateuses *à cellules fusiformes*. L'auteur avait remarqué de place en place des cellules à noyau rond renfermant des granulations cytoplasmiques bleues après traitement par la technique de GOMORI à l'hématoxyline-phloxine. Ces granulations GOMORI-positives présentaient une similitude avec les cellules béta du pancréas insulaire. Ces cellules, que les Anglo-Saxons désignent sous le terme de « spindle-celis » évoquaient donc un tissu sécrétant.

L'aspect fusiforme de ces cellules dans les deux tumeurs a été interpété par l'auteur comme une transformation de cellules épithéliales à l'origine (ainsi qu'il peut arriver dans d'autres tumeurs d'origine épithéliale, comme par exemple de la thyroïde ou du rein).

La coloration GOMORI-positive a été également signalée dans d'autres cas, notamment par HOLTEN (67) et KARSH (77) à propos de sarcomes fusiformes rétro-péritonéaux, par KUIJJER (84) pour un fibrosarcome de l'hémithorax droit, ainsi enfin que BURIS au sujet d'un fibrosarcome rétropéritonéal.

Contre cette hypothèse on peut avancer que :

1°) la coloration de GOMORI a été négative dans de nombreux autres cas de T.E.P.H. (3, 8, 58, 109, 129, 164).

2°) la non spécificité de cette coloration, puisqu'elle s'est révélée positive pour d'autres types de cellules, notamment pour les mastocytes.

3°) le tissu pancréatique ectopique, qui est rarement le siège de tumeur fonctionnante, se trouve le plus souvent dans l'endopéritoine, rarement extra-péritonéal, et n'aurait jamais été retrouvé en d'autres endroits (67, 117).

4°) de plus, la *pancréatectomie partielle* ne modifie en rien le tableau de ces formes (117) et la réponse à plusieurs épreuves fonctionnelles (hyperglycémie provo-

quée ou tests à l'insuline, à la tolbutamide ou à la leucine) ne s'accorde pas avec la plus forte disponibilité d'insuline ainsi formulée.

5°) dans un ordre plus général, *l'insulinémie* a été presque toujours trouvée normale dans les T.E.P.H., alors qu'elle est en général augmentée dans les insulinomes fonctionnels. Il existe cependant deux exceptions à cela : il s'agit du cas très discuté d'un fibrosarcome pelvien décrit par OLEESKY (126) et celui de SHAMES qui trouve une insulinémie élevée dans une tumeur carcinoïde des bronches, mais avec une coloration GOMORI-négative (il faut noter cependant qu'il utilise la technique de l'aldéhyde-fuschine).

c) *La T.E.P.H. serait l'expression d'une métaplasie dans le sens endocrinien* caractéristique du potentiel de la cellule tumorale.

Cette théorie est une des plus séduisantes et parmi les meilleures à fournir une explication concernant la variété des syndromes para-néoplasiques.

Certains auteurs ont rapporté des cas de tumeurs E.P.H. dans lesquelles on aurait noté la présence de une ou plusieurs substances paraissant être des produits de sécrétion (91, 94, 193). Bien que ces faits n'aient pas reçu de confirmation expérimentale, ces auteurs tentent de les expliquer par la potentialité qu'a la cellule néoplasique de se différencier sur les plans morphologique et fonctionnel.

Et, dans un but purement spéculatif, on pourrait supposer que les troubles endocriniens concomitants au syndrome hypoglycémiant puissent être en rapport avec deux phénomènes (en dehors, bien sûr, de toutes lésions des glandes endocrines normalement responsables de ces troubles).

TRUJEQUE (190) soulève une telle hypothèse sur l'observation d'un carcinome indifférencié. Il invite à

considérer (ainsi que Mac Peak et Papaioannou (107) que toutes cellules possèdent normalement un équipement d'acide nucléique, A.R.N. et A.D.N. capables de transmettre les informations génétiques nécessaires pour la synthèse de quelconques substances protéiques. Dans certaines conditions anormales de fonctionnement (néoplasie) la mutation des gênes responsables pourrait entraîner la différenciation morphologique et fonctionnelle des cellules et, par là même, l'élaboration de substances hormonales.

Un exemple en faveur de cette théorie est représenté par les observations de tumeurs des bronches qui peuvent élaborer des substances capables de reproduire les effets corticotrophines de l'A.D.H., de la S.T.H., d'œstrogènes et... peut-être de l'insuline si l'on considère le cas de Shames (164).

Pour tous ces motifs, Perkoff (136) verrait la raison des discordances des investigations et des résultats concernant les T.E.P.H.

3. — Anomalies du metabolisme glucidique.

Certains auteurs pensent les hypoglycémies tumorales peuvent être dues :

— soit à un excès de consommation de glucose par la tumeur,
— soit à un excès de stockage intra-tumoral,
— soit à un défaut de glycogénolyse.

Les travaux fondamentaux de Warburg, Woodward et Fry ont démontré que dans tout tissu tumoral la glycolyse est plus intense que normalement. Cette théorie fut appliquée pour la première fois aux T.E.P.H. par Hines (60) qui estimait qu'en cas de croissance tumorale rapide et prolongée pourrait se produire une diminution du stock en glycogène, en particulier hépatique, et par voie de conséquence une hypoglycémie.

De nombreux auteurs défendent cette théorie *et appuient leur argumentation sur les faits suivants :*

— le poids généralement élevé des T.E.P.H.;
— l'élévation de la lactacidémie;
— le taux élevé des lactates tumoraux;
— le taux élevé des diverses substances élaborées et témoignant d'un hyperanabolisme : glycogène et surtout acides aminés;
— l'hypokaliémie souvent rencontrée chez les malades porteurs de T.E.P.H. (et Mac Naughton [106] pense que ceci correspond à un passage du potassium dans les cellules nécessité par l'intense consommation de glucose).

Tranquada et coll. (189) ont trouvé une élévation du taux des acides lactiques sériques marqués chez un malade porteur d'un cancer du cœcum. Dans l'observation de August et Hiatt (8) la lactacidémie veineuse dans le pédicule vasculaire de la tumeur est plus élevée que la lactacidémie artérielle (44,8 mg/100 ml et 20,3 mg/100 ml). La lactacidémie veineuse systématique est également élevée de 16 à 30 mg/100 ml. Dans le cas de Barjon et Labauge (19), si la lactacidémie veineuse est normale, le contenu en acide lactique de la tumeur est élevé (6,77 gr pour une tumeur de 4,66 kg). Ces modifications peuvent correspondre à une intense glycolyse anaérobie, confirmée par la pauvreté de la consommation en 0_2 de la tumeur étudiée par August (8) (8 microlitres d'O_2 par gramme de tissu).

Sellmann et coll. (162) ont trouvé une concentration élevée de glycogène et d'acides aminés divers dans l'extrait d'un sarcome mésothélial.

Par ailleurs, Mac Fadzean et Yeung (104), mesurant l'abaissement du phosphore sérique inorganique au cours de l'épreuve de surcharge glucidique par voie intraveineuse, ont considéré cela comme une preuve de l'utilisation périphérique du glucose, et l'ont retrouvé égale-

ment très abaissé chez plusieurs malades porteurs d'hépatomes avec hypoglycémie. Ces deux auteurs ont également trouvé des quantités élevées de glycogène dans les tumeurs de leurs malades, tandis que le contenu en glycogène hépatique était faible et que le test à l'épinéphrine se traduisait par une courbe en plateau, suggérant ainsi que le glycogène n'était pas disponible. Ces résultats ont été interprétés comme étant dûs à une « diversion » du glucose de la périphérie vers la tumeur où il serait « stocké » sous forme de glycogène devenant ainsi inutilisable pour le reste de l'organisme.

Il faut encore signaler que le glycogène hépatique a été trouvé assez bas chez d'autres malades (88, 159).

Arguments à l'encontre de cette théorie. — On peut opposer à cette théorie :

1°. — Que toutes les tumeurs ne sont pas de grosses tumeurs (ex. : 0,86 kg pour le malade de Fast [47]; 0,91 kg pour celui de Maier [109] et 0,77 kg pour celui de Scholz [158], etc...).

Le volume de certaines tumeurs est peut-être important, mais bon nombre de néoplasies, qui ne sont pas hypoglycémiantes, sont aussi volumineuses.

2°. — De toute façon, leur développement est lent, ce qui peut difficilement épuiser les réserves glycogéniques de l'organisme (102).

3°. — La différence artérioveineuse de la glycémie dans le pédicule tumoral rapportée par Fickensche (49) est restée normale dans d'autres cas, notamment chez le malade d'August (8).

4°. — A l'élévation de la lactacidémie relevée par certains, s'opposent les valeurs normales trouvées par d'autres, tels que Hayes (64) ou Froesch (53).

5°. — La consommation de glucose in vitro par la tumeur est tantôt restée modeste (167), tantôt intense

(19, 136), mais toujours insuffisante pour déterminer une hypoglycémie in vivo (106).

6°. — Enfin, comme le souligne HAYES (64), l'excès de consommation de glucose devrait entraîner une hyperplasie réactionnelle des cellules langerhansiennes et une augmentation de l'activité insulinique du sérum que l'on ne retrouve pas.

7°. — En ce qui concerne une éventuelle anomalie de la glycogénolyse hépatique, on a presque toujours trouvé, lorsqu'on l'a recherchée, la normalité du taux de glucose-6-phosphatase (8, 54, 200) et on n'a pas relevé dans le sang d'inhibiteur de cet enzyme.

Dans le cadre d'une anomalie du métabolisme glucidique peut encore s'inscrire la théorie suivante :

Destruction du parenchyme hépatique par les métastases.

Ceci n'est guère défendable que pour des néoplasies terminales avec des métastases hépatiques importantes, où l'hypoglycémie est fréquente, mais insoutenable en ce qui concerne des tumeurs où les métastases sont encore minimes ou inexistantes.

4. — ANOMALIES DU METABOLISME LIPIDIQUE.

A partir d'observations rapportant *un abaissement du taux des N.E.F.A.-sériques* (acides gras non estérifiés), certains auteurs (64, 52, 53, 75, 201) pensent expliquer la pathogénie de l'hypoglycémie tumorale par une inhibition de la libération du glucose dans la foie et la *lipolyse* dans le tissu adipeux. Ceci laisse supposer que la tumeur sécréterait un principe « antilipolytique ».

SAMOLS (154) voit au contraire dans cette constatation une preuve d'hyperinsulinisme, car « seule l'insuline abaisse tout à la fois le glucose et les N.E.F.A. sériques ».

Cependant, HAYES (64), FROESCH et coll. (53) n'observent pas d'abaissement des N.E.F.A. sériques à l'épreuve d'hyperglycémie par voie intraveineuse.

Par ailleurs, d'autres auteurs observent une réponse normale, c'est-à-dire une élévation des N.E.F.A. sériques à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os (Friend [52] au traitement par glucagon ou par S.T.H.).

La discordance de ces résultats permet donc de douter de ces troubles de la lipolyse d'une observation à l'autre.

5. — Production tumorale de steroides anabolisants.

Eymont (45), à propos d'un cas de carcinome surrénalien hypoglycémiant, suggère la production par la tumeur de quantités massives de stéroïdes anabolisants qui « dévieraient » certains amino-acides nécessaires à la glycogénèse.

Il y aurait déséquilibre entre l'anabolisme et le catabolisme; la consommation glucidique serait donc exagérée, non seulement au niveau de la seule tumeur, mais au niveau de tout l'organisme, qui vivrait « au-dessus de ses moyens ».

Mais ce mécanisme ne pourrait être appliqué qu'aux *seules tumeurs surrénaliennes* et ne saurait être applicable aux autres tumeurs. Tous les auteurs qui ont dosé l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes et des 17 OH-corticoïdes ont trouvé des taux très élevés pour des tumeurs surrénaliennes (45, 6, 25, 207).

Ces mêmes dosages effectués dans le sang (7) ou dans les urines (7, 8 ,19, 36, 53, 67, 84, 117, 133, 181, 198, 201) pour des tumeurs d'autres origines, ont été sensiblement normaux, ainsi que le dosage des catecholamines sériques ou urinaires (7, 53, 117).

Ajoutons, en ce qui concerne l'adrénalinémie, que Froesch (53) a trouvé un taux de base élevé (0,18 gamma par litre)et que celui-ci s'élevait encore pendant les malaises hypoglycémiants.

6. — Anomalies du metabolisme insulinique. Production tumorale d'une substance hypoglycemiante.

Nous retiendrons essentiellement les théories suivantes :

— Production d'une substance tumorale inhibant l'insulinase ou entrant en compétition avec elle, (destruction de l'insuline retardée);
— Potentialisation de l'action de l'insuline;
— Modification de la nature de l'insuline circulante;
— Stimulation de la sécrétion insulinique pancréatique;
— Production d'insuline ou d'une substance d'insuline-like par la tumeur.

1°. *Production d'une substance tumorale inhibant l'insulinase ou entrant en compétition avec elle.*

L'insulinase est un héxopeptidase qui attaque la molécule d'insuline à son endroit sensible, c'est-à-dire au niveau des ponts disulfures de cystine. Elle est présente surtout dans les tissus hépatiques, rénaux et musculaires. In vivo, elle provoque assez rapidement la dégradation de l'insuline en composés inactifs (la moitié de l'insuline circulante est inactivée en 35 minutes).

La théorie formulée par Mirski (118) à partir d'observations générales (Schotz [160], Nesbitt [123], évoquée par Pedersen [134], Miller [117] et Landau [88]), a été infirmée par les recherches de Sellman (162), ainsi que par celles de Sors (176) et Gonzales (58) qui ont trouvé une activité insulinasique tumorale égale à celle du foie et une activité inhibitrice du sérum du malade égale à celle du sérum d'un sujet normal.

Si la durée de vie de l'insuline est allongée on pourrait s'attendre à voir l'insulinémie s'élever, ce qui est loin d'être toujours le cas.

Cependant, il est possible que cette théorie puisse avoir un meilleur fondement dans quelques cas de tumeurs hépatiques primitives (38, 63).

2°. — *Potentialisation de l'action de l'insuline.*

Certains auteurs pensent que la tumeur libérerait une substance qui potentialiserait l'action de l'insuline. Ainsi, pour Buse (29), c'est le T.H.A.M. (tri-hydroxy-aminœthanol) qui serait responsable de cette pontentialisation et son absence rendrait l'insuline inactive.

Cette thèse manque cependant de conformations expérimentales pour être prise en considération.

3°. — *Modification de la nature de l'insuline circulante.*

Amromin (1) pense que la tumeur pourrait avoir une action sur la *conjugaison de l'insuline aux protéines plasmatiques.* Cette conjugaison s'effectue essentiellement dans le foie et on peut l'évaluer par dosages de l'insuline immuno-réactive et de l'insuline-like-activity au niveau du sang périphérique et portal.

Donc, cette théorie pourrait peut-être s'appliquer aux tumeurs hépatiques primitives ou aux métastases hépatiques de T.E.P.H., mais elle n'explique pas sans doute tous les cas.

4°. — *Stimulation de la sécrétion pancréatique d'insuline,* (ou production d'insulinoïdes) *conséquence d'une sécrétion tumorale d'acides aminés* (Rapportée par Laurent [90]).

On savait déjà depuis 1959, avec Schworz et coll., que les sujets porteurs d'un adénome insulaire présentaient une sensibilté particulière à la L. leucine. L'effet hypoglycémiant, dans ce cas, est la résultante de plusieurs actions indépendantes :

— baisse du débit hépatique du glucose (vérifié

par utilisation du glucose marqué (SANBAR et coll.);

— utilisation de certains substrats pour la lipogénèse aux dépens de la néoglycogénèse (REAVEN);

— *libération d'insuline par le pancréas*, peut être par scission des complexes zinc-insuline.

La leucine n'est pas le seul acide aminé à posséder un *pouvoir hypoglycémiant par insulino-libération.* Il faut citer également :

— la L-isoleucine.

— les acides alpha cétoniques de ces deux acides aminés (acide alpha-céto-isocaproïque et acide alpha-céto-béta-méthylvalinique).

Par contre, l'alanine, la glycine, la thréonine, la valine et les formes D de la leucine et de l'isoleucine n'ont pas de pouvoir hypoglycémiant.

On sait que certaines tumeurs contiennent un grand nombre d'acides aminés en pourcentages variables. A titre indicatif, nous reproduirons ainsi les résultats comparés des dosages en acides aminés tumoraux d'un mésothéliosarcome hypoglycémiant et du muscle gastrocnémien.

Aminoacides	de la tumeur en mg/%	du muscle gastrocnémien en mg/%
a. aspartique	60	3,9
thréonine	88	3,9
a. glutamique	190	36,2
proline	115	3,2
glycine	75	6,7
alanine	89	24,7
valine	117	2,3
méthionine	57	0,4
isoleucine	73	1,7
leucine	131	2,3
tyrosine	68,5	0,8
phénylalanine	82	1

(D'après les travaux de SELLMANN, PERKOFF, KIMNAEL.)

Certains pensent donc que les grosses tumeurs mésenchymateuses pourraient contenir et libérer dans la circulation des quantités importantes d'acides aminés. (Les hépatomes contiennent également en abondance des acides aminés; mais ce sont essentiellement de la cystine, de l'éthanolamine, de l'acide-béta-amino-isobutirique qui ne sont pas hypoglycémiants).

Ces acides aminés pourraient donc ainsi stimuler la sécrétion pancréatique d'insuline. Cette théorie a été évoquée par HINES (66) en 1943, UFER (92) et SAMANN (153). HAYES (64) insiste lui aussi sur le rôle possible d'acides aminés hypoglycémiants; il élimine la participation de la leucine (épreuve négative chez son malade) mais rappelle que d'autres acides aminés, en particulier *l'hypoglycine A* de ROPP, sont doués d'activités hypoglycémiantes.

Critique de la théorie.

1°. — le taux des acides aminés est élevé semble-t-il dans certaines tumeurs hypoglycémiantes : les travaux de SELLMANN et coll. (162) le prouvent. Mais si le pourcentage de la leucine sérique à jeûn a été trouvé normal (52), ainsi que la leucinurie (153), on trouve d'autres acides aminés en quantités anormalement importantes dans les urines de malades porteurs d'une tumeur mésenchymateuse (52, 162). SELLMANN estime que le pourcentage élevé d'acides aminés dans la tumeur n'est qu'une preuve de l'hyperanabolisme de celle-ci. Cependant, rappelons qu'il existe trop peu de cas dans lesquels ces acides aminés ont été recherchés.

2°. — l'hypothèse d'une stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas implique un taux élevé d'insulinémie. Or, l'insuline vraie immu-

no-réactive n'a été trouvée élevée dans le sérum que dans les cas douteux d'OLEESKY (126) et de SHAMES (164).

3°. — on devrait également retrouver une hyperplasie du système Langerhansien. Si celle-ci est habituelle chez les sujets porteurs d'une hypoglycémie par sensibilité à la leucine, on la retrouve parfois dans les T.E.P.H., mais en très petit nombre.

Enfin, rappelons avec PENSUWAN que la leucine agit surtout s'il existe déjà une hyperplasie des îlots langerhansiens.

4°. — De plus, ajoutons que l'absence d'effets hypoglycémiants des extraits tumoraux donne peu de crédit à la théorie (17, 122, 162).

5°. — *Les T.E.P.H. sécréteraient de l'insuline ou une (ou plusieurs) substances insuline-like.*

A l'origine de cette hypothèse, qui est actuellement la plus communément admise, se trouve une série de travaux expérimentaux dont il semble utile de rapporter quelques exemples :

1°) ROFFO et CORREA (142) en 1927 ont provoqué un choc hypoglycémique mortel en injectant à des lapins des extraits de sarcomes fuso-cellulaires.

2°) INGLE (74), en 1965, a obtenu la réduction de diabètes pancréatiques et encore plus de diabètes stéroïdes expérimentaux chez des rats en leur inoculant des extraits de tumeur de WALKER.

3°) PANSKY (128), travaillant sur des souches de souris atteintes de leucémie lymphoïde avec hypoglycémie, estimait que les cellules réticulaires thymiques et les corps de HASSAL sécrétaient ou « emmagasinaient » une substance insuline-like. Cette hypothèse a été reprise et

confirmée récemment, sur le plan clinique, par CACCIARI qui a obtenu la rémission d'un syndrome hypoglycémique évoluant depuis 6 ans, en irradiant le thymus hypertrophique de son malade.

4°) GOLDBERG, chez un chien porteur de tumeur hypoglycémiante, a trouvé une I.L.A. plasmatique qui persistait après pancréatectomie.

5°) SILVERSTEIN (167), enfin, a isolé d'une tumeur de WALKER et du carcinome 0-21 une substance hypoglycémiante qu'il pense être de nature nucléoprotéique.

Si HINES (66), en 1943, avait soulevé le premier une telle hypothèse, il a fallu attendre les progrès réalisés dans le domaine de la recherche immunologique d'insuline (en particulier avec YALOW et BERSON) pour qu'elle prenne corps. Plus de la moitié des auteurs se sont attachés à rechercher l'activité insulinique (I.L.A.) de ces tumeurs, mais il faut reconnaître que les échecs ont été les plus nombreux.

1°. — ARGUMENTS NEGATIFS :

Il faut tout d'abord rappeler que les méthodes et les matériels d'étude varient suivant les auteurs.

I. — Ainsi, pour détecter une « insuline-like-activity » on a parfois utilisé :

a) *des extraits de tumeurs,* aussi bien de nature mésenchymateuse que d'hépatomes ou de carcinomes surrénaliens. Bon nombre d'observateurs ont rapporté leurs tentatives infructueuses dans ces recherches (3, 17, 22, 33, 45, 47, 54, 64, 68, 69, 81, 82, 88, 107, 121, 122, 124, 129, 134, 140, 153, 158, 161, 162, 181, 182, 203).

La moitié des résultats négatifs est obtenue par mesure du pouvoir hypoglycémiant chez l'animal; une dizaine d'autres cas correspond à la mesure de l'I.L.A. sur graisse épididymaire, cinq enfin correspondent à une technique radio-immunologique.

b) Parfois, c'est dans les *échantillons de plasma* des malades que la recherche d'I.L.A. a été négative (par les méthodes dites « in vitro » de la graisse épididymaire ou de l'hémidiaphragme de rat (8, 54, 64, 88, 121, 132, 159, 161, 162, 181, 189, 200). Notons que certains avaient pourtant trouvé une I.L.A. dans les extraits de tumeurs (8, 159, 189, 200).

II. — Par ailleurs,

a) lorsque l'on a dosé *l'insuline plasmatique immunoréactive*, celle-ci a été le plus souvent dans les limites de la normalité (8, 19, 24, 31, 35, 50, 103, 136, 155), *même après épreuve d'hyperglycémie provoquée* ou sous traitement par le diazoxide.

b) il en a été de même lorsque l'on a recherché la présence *d'insuline immuno-réactive dans les extraits tumoraux* (48, 50, 11, 130, 181).

On pourrait donc conclure que, si ces tumeurs sécrètent un produit hypoglycémiant, le produit que l'on a recherché dans la tumeur ou dans le plasma des malades porteurs d'une de ces tumeurs, ne serait pas de l'insuline vraie.

2°. — Arguments positifs.

I. — Il est plus intéressant de constater que dans d'autres cas, on ait pu *trouver, extraire* et *doser* par les méthodes « in vitro » une substance à *activité insulini-*

que de tumeurs très diverses, le plus souvent il est vrai en faibles quantités (8, 24, 31, 48, 58, 103, 117, 119, 122, 136, 152, 159, 164, 165, 173, 184, 189, 200, 205, 206).

En effet, alors que dans un pancréas normal de 100 gr on peut évaluer l'activité insulinique à 1,27 unités par gramme (soit 130 unités pour toute la glande), la plupart des auteurs rapportent des chiffres très inférieurs pour la tumeur qu'ils étudient.

II. — La recherche d'I.L.A. dans le plasma a donné des résultats plus modestes (126, 164, 204).

◆ Whitney et coll. (204), dans un cas de fibrosarcome rétropéritonéal, ont trouvé dans la tumeur un facteur *stimulant* la captation cellulaire du glucose par la graisse épididymaire de rat.

Dans une de leurs observations, deux dosages effectués à 2 mois d'intervalle ont montré, chez le malade à jeûn, des taux d'I.L.A. croissants (increased insuline-like-activity) et ceux-ci ont très nettement diminué après intervention.

◆ Perkoff et coll. (136) ne trouvent pas d'insuline dans la tumeur par la méthode radio-immunologique .Mais par la méthode de l'hémidiaphragme de rat, ils trouvent un facteur stimulant la captation du glucose et la glycogénolyse.

◆ Boshell et coll. 24, par la méthode de Martin-Renold, ont également trouvé une I.L.A. plasmatique modérée, mais qui *s'élevait* pendant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et le test à la tolbutamide; alors que l'insulinémie dosée par la méthode radio-immunologique était normale.

Par ailleurs, ils montrent que l'extrait tumoral est doué d'une activité insulinique élevée, supprimable par des inhibiteurs du groupement sulfhydril (NEM = N-Ethylmaleimide) et par le sérum de

bœuf anti-insuline. Ils pensent donc que la substance est voisine de l'insuline mais n'est pas dosable par la méthode radio-immunologique en raison de minimes différences de structure.

◆ August et Hiatt (8) montrent que l'activité hypoglycémiante de la tumeur varie selon que l'on s'adresse aux portions fibreuses ou cellulaires; alors que l'activité insulinique de la portion fibreuse correspond à 0,5 unité par gramme de tissu, elle n'est que de 0,005 unité par gramme de tissu dans la portion cellulaire (Méthode de Vallance Oven sur le diaphragme de rat); rapportée au point de la tumeur, on peut évaluer l'I.L.A. à 600 unités.

◆ Katsch (79) cite le chiffre de 1000 unités d'insuline par kg mais n'indique pas la technique utilisée.

◆ Miller et coll. (117), dans leur première observation, rapportent un dosage biologique négatif; par contre, dans le deuxième cas, en utilisant la méthode de Willebrand-Geld-Groen (de l'hémidiaphragme du rat), ils obtiennent 2 micro unités d'insuline par gramme de tumeur pour le tissu dilué, et de 0,025 milliunité par gramme pour le tissu non dilué. Par la méthode de la graisse épididymaire, ils trouvent 10 micro unités par gramme.

Ces valeurs sont assez faibles et l'on explique mal les hypoglycémies lorsqu'on sait que la tumeur ne pesait guère qu'un kilogramme.

Cependant, il est utile de souligner, à cette occasion, la complexité d'interprétation des résultats.

L'effet de la dilution pourrait être interprété comme révélateur d'un inhibiteur de la captation du glucose.

◆ Subauste et coll. (184) trouvent dans la tumeur après extraction par l'acide alcool un pouvoir insu-

line-like élevé par la méthode de la graisse épididymaire (technique de Reynold). Par contre l'I.L.A. tumorale est pratiquement normale par la méthode radio-immunologique.

◆ Andreew et coll. (3) provoquent un choc hypoglycémique en injectant un extrait de tumeur à des lapins. Utilisant un sérum de cobaye anti-insuline marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine, ils constatent une luminescence au niveau de la tumeur.

Il faut ajouter deux cas ambigus :

◆ Oleesky et coll. (126) sont les *seuls* à rapporter le cas d'un malade porteur d'un fibrosarcome pelvien à « spindle-cells » (d'un poids non évalué) dont *l'insulinémie plasmatique est élevée* : 860 micro unités par millilitre par la méthode radio-immunologique (glycémie au moment du prélèvement 0,23 g/l). La radiothérapie fait disparaître les manifestations hypoglycémiques, ramène l'insulinémie à la normale (5 micro unités par millilitre à 22 micro unités/ml).

Mais ce cas, dont les hypoglycémies pouvaient être d'ailleurs reproduites par l'administration de leucine, est très discutable, car il n'y a pas eu d'exérèse (seulement une biopsie) ni de nécropsie qui auraient permis une étude anatomo-pathologique.

◆ Shames (164) trouve chez un malade porteur d'une tumeur carcinoïdes des bronches des concentrations *d'insuline immuno-réactive plasmatique* élevées qui suivent parallèlement l'évolution de la courbe de la glycémie. La tumeur et les métastases hépatiques contenaient au moins 10 fois plus d'insuline immuno-réactive que les tissus normaux avoisinants. Tous ces faits sont identiques à ceux que l'on rencontre dans les tumeurs insulaires, et pourtant

l'auteur élimine de façon presque certaine la possibilité d'une tumeur pancréatique associée ou ectopique ou celle d'une métastase de cancer insulaire.

Ces quelques observations montrent les difficultés rencontrées par leurs auteurs pour mettre en évidence cette substance insulinique ou insulinoïde. Nous renvoyons, à cet effet, aux remarques faites à propos de méthodes de dosage de l'insuline-like-activity et la théorie dite histologique.

INSULINE OU INSULINE-LIKE ?

1. — *Selon certains auteurs, la substance élaborée par la tumeur serait de l'*INSULINE.

Si on exclue l'origine (soutenue par certains) de la tumeur à partir de tissu pancréatique (dans ce cas, la nature insulinique de la substance serait admissible), cette hypothèse aurait besoin, pour être soutenable, de résultats positifs plus nombreux.

1°) Cependant, il faut remarquer avec FIELD (48) et LEGER (94), que la méthode immunologique révèle seulement l'insuline capable de réagir avec des anticorps produits avec de l'insuline de préparation courante. Il est possible que l'insuline éventuellement produite par la tumeur ne réagisse pas en raison *de différences minimes de structure* avec celles que l'on utilise habituellement.

2°) WHITNEY et MASSEY (204) pensent que la tumeur sécrèterait à la fois de l'insuline et un inhibiteur de l'insuline. En grossissant, la tumeur sécrèterait plus d'insuline que d'inhibiteur.

3°) Une autre hypothèse intéressante est celle d'AMROMIN (1) qui, reprenant les travaux d'ANTONIADES (4), sur *l'existence de deux sortes d'insuline* (libre ou active, et

conjuguée ou inactive), suggère que les T.E.P.H. contiendraient un principe qui permettrait la scission du complexe insulino-protéïque lorsqu'elles atteindraient un certain volume. Ainsi se produiraient les phénomènes hypoglycémiques.

Mais rappelons ici aussi que toutes les tumeurs hypoglycémiantes ne sont pas de grosses tumeurs.

4°) Unger (193) a identifié dans les métastases hépatiques d'un carcinome bronchique indifférencié non hypoglycémiant, la présence d'insuline et de glucagon en quantité modérée. Il émet l'hypothèse d'une *stockage* tumoral intra-cellulaire de ces hormones, la tumeur se comportant à la manière d'une « éponge ». Dans les cas de survie prolongée, la destruction des cellules malignes ainsi « chargées », aboutirait à la libération irrégulière de l'hormone.

Cependant, notons :

— que toutes les T.E.P.H. ne sont pas toujours malignes,
— la négativité de la plupart des recherches d'insuline dans les extraits tumoraux,
— que certaines tumeurs évoluent longtemps avant de donner lieu à des manifestations hypoglycémiques,
— que la reprise de la symptomatologie pour des récidives de faible volume infirment, en grande partie, la validité de cette hypothèse.

II. — Insuline-Like.

A. — *Théorie de* Silverstein *et coll.* (168, 170).

1°) *Arguments en faveur de la théorie.*

Pour Silverstein, la substance insuline-like serait le tryptophane ou ses métabolites.

A l'origine de la théorie, se trouvent les travaux de HAGGERTY (62) et MIRSKY (118 bis). Le premier a trouvé une élévation de la cynurénine (métabolite du tryptophane) dans le sarcome expérimental chez le rat. Le second a provoqué une hypoglycémie chez le rat après ingestion de tryptophane.

Pour MIRSKY et coll. (118 *bis*), l'activité hypoglycémiante du tryptophane est très différente de celle de la L-leucine. En particulier, elle ne fait pas intervenir un mécanisme d'insulino-libération. Il semble que le l.-tryptophane agisse par l'intermédiaire des produits de son métabolisme parmi lesquels :

— l'acide indol 3-propionique,
— l'acide indol 3-acétique,
— l'acide indol 3-butyrique,
— la cynurénine,
— l'acide nicotinurique,
— l'acide anthranilique.

On ne retrouve pas l'activité hypoglycémiante de ces métabolites si l'animal d'expérimentation a été traité par l'*alloxane*. MIRSKY et coll. évoquent alors la possibilité d'une action de ces produits sur le système insulinasique. SILVERSTEIN et coll. estiment, quant à eux, que le tryptophane et ses dérivés s'apparenteraient aux *auxines* (facteurs de croissance des végétaux).

Ils trouvent la justification de leur théorie dans 3 observations au cours desquelles les produits incriminés ont été trouvés en concentration très élevées dans le sang et dans les urines au moins pendant les périodes d'hypoglycémie.

2°) *Critiques de la théorie.*

Si cette théorie était exacte, les extraits tumoraux devraient avoir un pouvoir hypoglycémiant expérimen-

talement chez l'animal. Les travaux effectués dans ce sens (18, 122, 162) n'ont pas montré un tel pouvoir hypoglycémiant.

B. — *L'hypoglycine A,*

autre acide aminé, a été vu par certains (Hayes [64], Pedersen [134]) comme la cause de l'hypoglycémie, en raison de son action hypoglycémiante chez l'animal. Cet amino-acide, extrait d'une plante « Blighia Sapida », agirait, selon Garfield (54), en réduisant le glycogène hépatique circulant sans augmenter son utilisation périphérique.

C. — *Théorie de* Unger (194).

Pour cet auteur, l'A.M.P. (adénosine monophosphate) et plus encore le 3-5-A.M.P., non seulement accroît la glycolyse en stimulant l'activité de la phosphofructokinase, mais peut avoir une action *hormonomimétique de l'A.C.T.H., du glucagon et de la vasopressine.*

Unger ramène donc à une seule origine les manifestations paraendocriniennes des tumeurs hypoglycémiantes.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATION

PREMIERE HOSPITALISATION

Monsieur C... Urbain, 66 ans, est hospitalisé le 7 novembre 1969, dans le service de Neurologie (Pr. Geraud) pour bilan d'une hypoglycémie organique.

Dans ses antecedents, on relève essentiellement :

— une hypertension artérielle, avec maxima à 19 cm de Hg, connue depuis une vingtaine d'années;

— en 1959, des troubles digestifs, à type de constipation, ont amené la découverte d'une tumeur abdominale de 2,750 kg dont a pratiqué l'exérèse. Son aspect macroscopique évoquait celui d'un « fibrome utérin ». Les coupes histologiques (Pr. Bimes) montraient un tissu conjonctif sans aucune anomalie de polymitoses ou de cellules sécrétoires;

— dans la collatéralité, on trouve un cousin germain du malade qui avait eu des comas hypoglycémiques non explorés avant son décès.

Histoire de la maladie.

Depuis un mois, le malade a présenté, à cinq ou six reprises, en fin de nuit ou en début de matinée, des épisodes caractérisés initialement par des crises à type de confusion transitoire, s'accompagnant, à leur début, de transpirations, et dont l'une ou l'autre a cédé après absorption d'un petit déjeuner ou d'eau sucrée.

Par la suite, ces crises se sont complétées par de véritables pertes de conscience avec coma profond pendant quelques heures.

Il est hospitalisé à Albi (Dr (Saysset) où un E.E.G. et une artériographie bicarotidienne, considérés comme normaux, éliminent une origine neurologique. En cours d'hospitalisation, il présente deux comas à 10 jours d'intervalle. Le second permet la mise en évidence :

— d'une hypoglycémie à 0,25 g/‰;
— d'une masse abdominale;
— du caractère immédiatement résolutif de l'épisode sous l'effet de l'injection de 30 cm3 de sérum glycosé hypertonique.

Il est adressé dans le Service du Pr. GERAUD avec le diagnostic d'hypoglycémie organique.

L'EXAMEN A L'ENTREE

montre un malade conscient, apyrétique, pesant 84 kg pour 1,62 m. Ethylique moyen, il a un gros appétit, mais est assez asthénique.

Outre une T.A. humérale à 18 1/2 — 9, les examens cardio-pulmonaires et neurologiques sont normaux. La palpation de l'abdomen révèle la présence d'une masse tumorale du flanc droit indolore mobile dans le sens transversal et un peu dans le sens vertical, de l'hypochondre droit à la fosse iliaque gauche.

Sur le plan biologique :

— le B. W. est négatif, la V.S. et l'hémogramme sont subnormaux, et on note une hypoprotidémie à 55 g/l et une hypokaliémie relative entre 3,7 et 4,1 mEq/l, mais une natrémie normale.

— les glycémies pratiquées avant l'intervention varient entre 0,25 g ‰ et 0,90 g ‰ avec une fréquence maxima à 0,40 g ‰ *malgré de fréquents apports alimentaires quotidiens* sous forme d'hydrates de carbone.

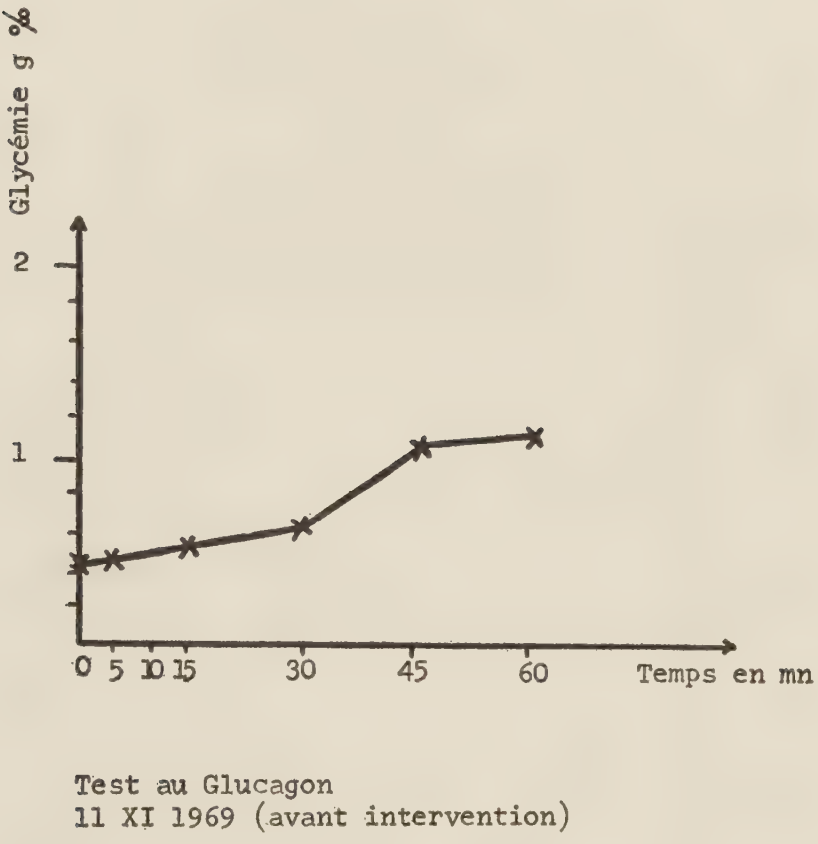
— l'état général du malade permet d'entreprendre plusieurs explorations :

1°) *le tests au glucagon* (11 XI 69) montre une sécrétion de glucose normale prouvant une glycogénolyse normale (Gr. 1).

2°) *l'épreuve d'hyperglycémie provoquée* par voie *orale* (12 XI 69) donne une flèche maxima à 2, 12 g ‰ qui reste élevée longtemps, réalisant une courbe de prédiabète. L'épreuve n'a pu être prolongée assez longtemps pour que l'on sache s'il y avait effet Staub (Gr. 2).

Au cours de cette même épreuve, des prélèvements ont été effectués pour doser :

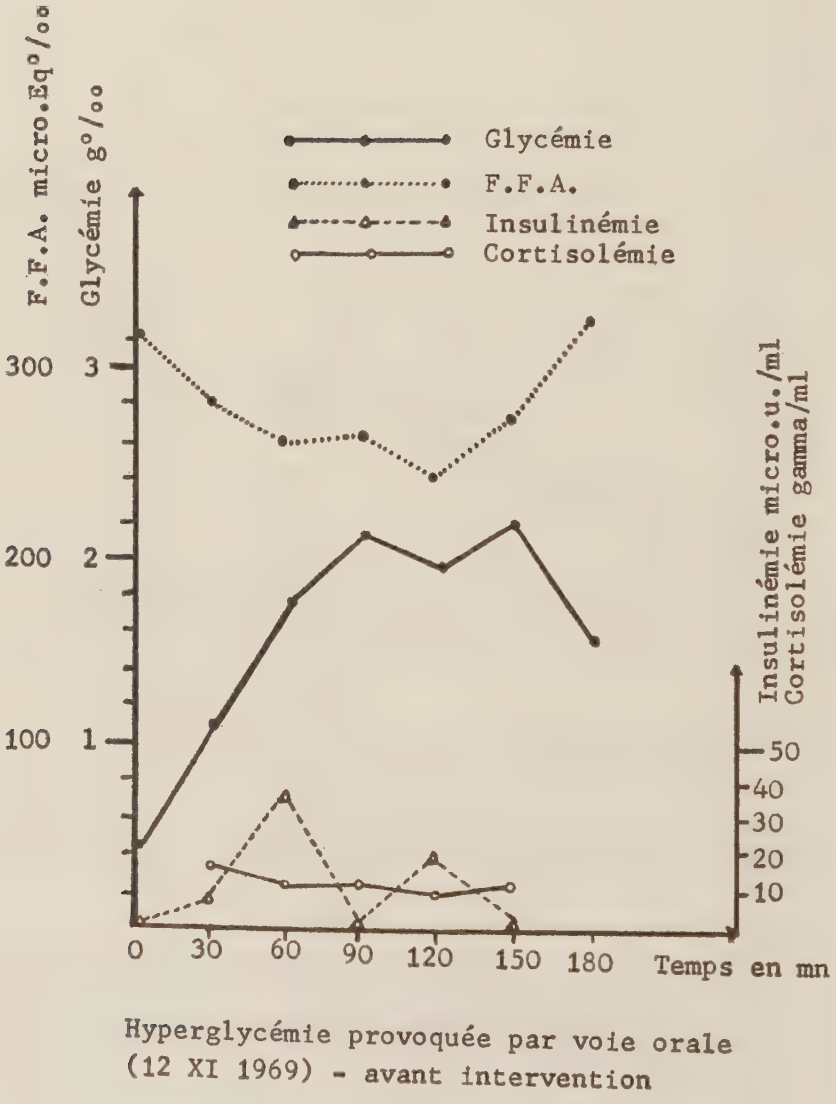
3°) *la cortisolémie :* qui ne révèle pas d'hypocorticisme latent



Graph. I. — Test au Glucagon. 11-XI-1969 (*avant intervention*).

4°) *L'insulinémie* : par la méthode radio-immunologique de Yalow et Berson. Les résultats ne sont pas en faveur d'une sécrétion exagérée d'insuline par le pancréas ou d'une sécrétion d'insuline vraie par la tumeur elle-même.

5°) *le dosage des acides gras libres* (F.F.A.) est normal, confirmant les dosages de l'insulinémie, et ceci n'est donc pas en faveur d'un hyperinsulinisme ou d'une altération des métabolismes glucidique ou lipidique.



Graph. 2. — Hyperglycémie provoquée par voie orale (12-XI-1969) (*avant intervention*).

TABLEAU RECAPITULATIF DES DOSAGES
AU COURS DE L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

TEMPS minutes	0	30	60	90	120	150	180
GLYCEMIE g/‰	0,42	1,07	1,70	2,04	1,96	2,12	1,52
INSULINEMIE micro-u./ml.	0	5	33	0	17	0	0
ACIDES GRAS (Free Fatty Acides) micro-eq./‰	320	280	260	260	240	270	320
CORTISOLEMIE gamma/100 ml.		16	12	12	9	1	

Sur le plan radiologique

— *Une artériographie mésentérique sélective* (19 XI 69) par la mésentérique supérieure montre que la masse abdominale présente une néovascularisation intratumorale importante, qu'elle est vascularisée aux dépens de la mésentérique supérieure et qu'elle est probablement maligne (fig. 1).

— *La duodénographie hypotonique* (20 XI 60) montre que l'antre est refoulé en haut et à gauche. Le transit est ralenti à partir de l'angle de Treitz.

— *La laparoscopie* (20 XI 69) ne peut être pratiquée après deux tentatives de mise en place du trocard du pneumopéritoine pénétrant dans une formation dure et hémorragique.

Figure 1.
Artériographie mésentérique montrant l'importante néo-vascularisation tumorale.

Evolution - Traitement

Les tendances hypoglycémiques manifestées tout au cours de l'hospitalisation du malade ont nécessité de fréquents apports quotidiens de glucides, fractionnés dans la journée.

Du 12e au 18e jour l'hospitalisation, on a tenté de contrôler l'hypoglycémie par l'administration de *DIAZOXIDE*, à doses progressives, réparties dans la journée :

— 3 comprimés à 100 mg le 1er jour,
— 4 comprimés à 100 mg le 2e jour,
— 5 comprimés à 100 mg le 3e jour,
— 6 comprimés à 100 mg du 4e au 7e jour.

Le 3e jour, les malaises ont cessé et il n'est plus nécessaire de resucrer le malade dans la journée. On note une légère élévation de la température de 36°6 à 37°4, puis de 37°4 à 37°8 (du 4e au 6e jour de traitement par le diazoxide). La T.A. ne subit pas de modifications notables. La diurèse s'accroit sensiblement du 1er au 3e jour.

Sous l'effet de ce traitement, la glycémie du malade remonte; le 3e jour, elle est à 1,66 g/l à 8 heures; le 4e jour, elle est à 1,31 g/l. Dès l'arrêt de l'administration de diazoxide, la glycémie retombe à 0,75 g/l.

Aussi, est-on amené à proposer au malade l'intervention chirurgicale pour exérèse de la tumeur.

L'Intervention.

Elle est pratiquée le 28 novembre 1969, dans la clinique chirurgicale du professeur M. Grimoud.

En cours d'intervention, plusieurs prélèvements sanguins ont été réalisés en même temps :

— dans une artère tumorale,
— dans une veine tumorale,
— dans une veine périphérique.

Ceci avait pour but de doser :

1°) *la glycémie* : artère tumorale :0,70 g ‰,
veine tumorale : 0,74 g ‰,
veine périphérique : 0,64 g ‰.
(Ces résultats ne sont pas en faveur d'une consommation de glucose par la tumeur).

2°) Les dosages de *l'insuline et des acides gras* n'ont malheureusement pu être effectués.

Des échantillons de sang et un fragment de tumeur ont été confiés au Laboratoire de Physiologie appliquée et de Pharmacologie (Pr. Baisset), où un certain nombre d'investigations ont été effectuées, sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Compte rendu opératoire (Dr. Gouzi)

— Volumineuse tumeur développée aux dépends des feuillets de la portion terminale du mésentère. La dernière anse grêle est très étroitement collée à la tumeur.

— La tumeur est bosselée, irrégulière, violacée, elle présente un prolongement qui descend dans le pelvis.

— Différentes adhérences de la tumeur au niveau de la région iléo-cœcale et au niveau du pelvis sont assez facilement libérées.

— On découvre alors une autre petite tumeur de 3 cm x 4 cm bien pédiculée, développée à partir du mésentère, à 80 mm environ de la jonction iléo-cœcale. Exérèse simple de cette petite tumeur pour analyse histologique.

— On repère ensuite les différents pédicules vasculaires de cette grosse tumeur qui proviennent de la branche iléo-cœco-colo-appendiculaire de l'artère mésentérique supérieure; les veines de retour sont très volumineuses.

— Ablation en masse de la tumeur et de la dernière anse grêle adhérente à la tumeur. On parvient cependant à conserver 5 cm de grêle terminal près de la jonction ileo-cœcale.

— Anastomose ileo-cœcale.

— Tentative de *biopsie du pancréas* qui est macroscopiquement normal.

— Le foie présente un aspect granité en surface fait de taches noires et blanches. *Biopsie hépatique.*

Compte rendu anatomo-pathologique (Pr. J. Fabre)

— *Macroscopie* : volumineuse tumeur polylobée montrant à la coupe des foyers nécrotiques en voie de calcification ou des zones charnues mieux conservées. Poids 2,200 kg (fig. 2).

— *Microscopie :* 1° — Il s'agit d'un *sarcome* dont la nature exacte, fibreuse, musculaire lisse ou nerveuse est difficile à préciser. Il montre par place des aspects fasciculés avec une collagénèse interstitielle importante et ailleurs des zones presque angiomateuses sans sclérose interstitielle.

Cette anaplasie relative n'est pas étonnante puisqu'il s'agit d'une récidive.

2°. — La surcharge glycogénique de cette tumeur est très faible; les colorations histo-chimiques à la re-

Figure 2.
Pièce Opératoire

cherche d'une substance « insulinoïde » sont en cours, mais leur positivité serait bien surprenante dans les tissus.

De même leur négativité pourrait n'être due qu'au déversement instantané de ce produit de sécrétion dans le milieu intérieur. C'est dire que les recherches les plus significatives ne peuvent être que physiologiques.

— *Biopsie hépatique :* Fibroangiomatose. Le parenchyme ne présente pas d'anomalies de structure.

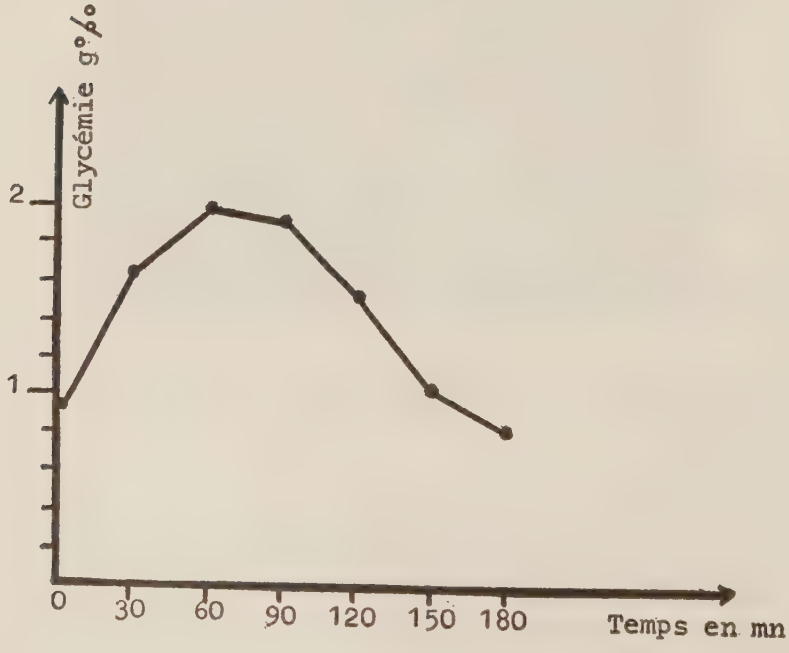
Evolution.

Les suites opératoires ont été bonnes.

La glycémie est revenue à la normale de façon très stable après 48 heures. La courbe prenait alors une allure de type diabétique en raison des apports massifs de sérum glucosé nécessités par la réanimation et aussi de la suppression du facteur hypoglycémiant vraisemblabment contenu dans la tumeur.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, réalisée en phase post-opératoire (19 XII 69), est normale. Elle présente une flèche à 2 g ‰ 1 heure après la charge glucosée. Le retour à la normale se fait à la 150e minute, mais ici également l'épreuve n'a pas été poursuivie assez longtemps pour savoir s'il y avait un effet Staub (Gr. 3).

Le malade quitte le service le 23 décembre 1969, amaigri (70 kg), mais dans un état satisfaisant.



Hyperglycémie provoquée par voie orale
(19 XII 1969) -après intervention-

Graph. 3. — Hyperglycémie provoquée par voie orale. (19-XII-1969) (*après intervention*).

DEUXIEME HOSPITALISATION

Monsieur C... revient dans le service le 24 mars 1970. Depuis son opération, son état général s'est amélioré, il a bon appétit et il a repris 5 kg. Il ne présente plus ni malaises ni troubles digestifs et n'est donc pas obligé de s'alimenter entre les repas.

Il fait contrôler ses glycémies tous les 15 jours et celles-ci varient entre 0,85 et 1,03 g ‰.

Il a cependant présenté une phlébite de la jambe gauche au mois de janvier et suivi un traitement anticoagulant. Il présente un discret œdème résiduel de la malléole gauche, mais les différents examens pratiqués permettront de rattacher cette phlébite à une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

A. — Les bilans standards (V.S., électrolytes sanguins et urinaires, ainsi que la recherche d'albumine et la clearance à la créatinine sont normaux;

On note cependant dans l'hémogramme une leucopémie à 3 000 G.B.

La radiographie pulmonaire est normale ainsi que l'électrocardiogramme.

Le cycle glycémique donne les résultats suivants :

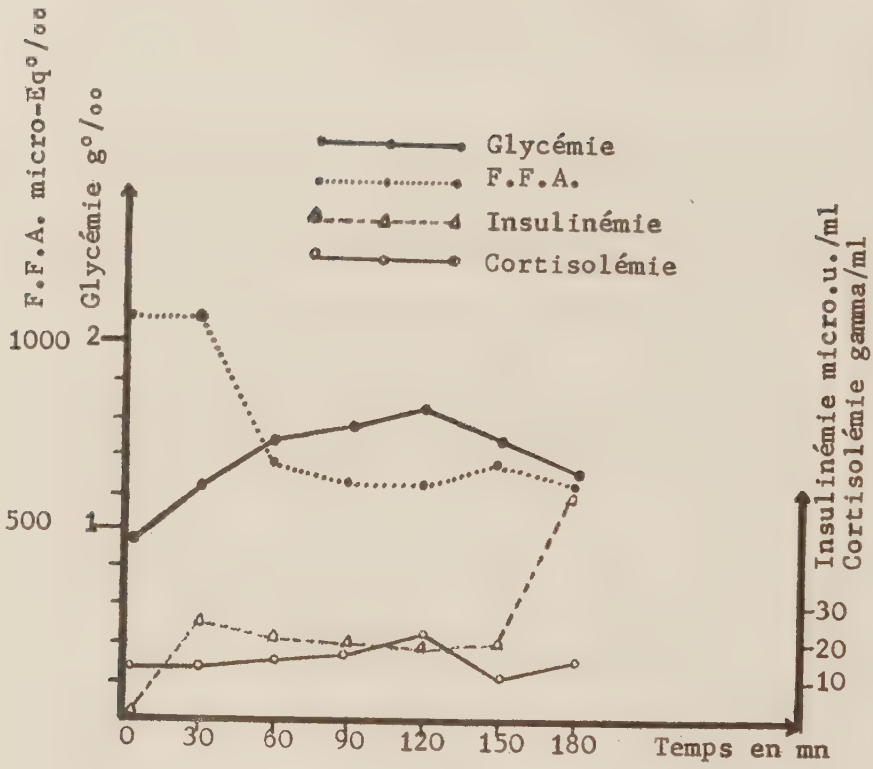
0,92 g ‰ à 8 h.
1,03 g ‰ à 12 h.
1,02 g ‰ à 16 h.
1,11 g ‰ à 20 h.

B. — Au cours de *l'épreuve d'hyperglycémie* provoquée par voie orale (26 III 70), nous avons dosé à nouveau (Gr. 4) :

— l'insulinémie,

— les acides gras libres,

— la cortisolémie.



Graph. 4. — Hyperglycémie provoquée par voie orale (26-III-1970). — 2e *hospitalisation.*

TABLEAU RECAPITULATIF DES DOSAGES
AU COURS DE L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

Temps en minutes	1060	1060	690	620	620	690	620
Glycémie g ‰	0	30	60	90	120	150	180
Insulinémie micro u/ml	0,92	1,24	1,48	1,56	1,62	1,44	1,22
Acides gras micro Eq ‰	2	25	22	20	20	20	60
Cortisolémie gamma/100 ml.	15	15	17	17	21	11	15

Remarques.

1°) Cette épreuve n'a pu cette fois encore être prolongée au-delà de la troisième heure et on ne peut donc savoir s'il y avait un effet Staub.

2°) *La cortisolémie* initiale est normale et varie peu au cours de l'épreuve.

3°) *Les acides gras libres* semblent anormalement élevés au départ pour un homme pesant 75 kg pour 1 m 62.

4°) *L'insulinémie*, basse au début de l'épreuve, s'élève brusquement à la troisième heure.

L'arrêt de l'épreuve à ce moment ne permet pas de savoir quel aspect aurait alors pris la courbe. Cependant, ces deux derniers éléments tendent à montrer que notre malade, antérieurement hypolgycémique, présente actuellement une insuffisance de sécrétion pancréatique d'insuline et se trouve donc dans une *phase de prédiabète.*

C. — Les travaux effectués après l'intervention sur le sérum et la tumeur du malade dans le laboratoire de Physiologie appliquée et de Pharmacologie (*cf* dernier chapitre) tendaient à démontrer que les phénomènes hypoglycémiques étaient indirectement liés à une sécrétion inapropriée d'un neuro-peptide proche de l'hormone antidiurétique.

Nous avons donc pratiqué, en outre, chez notre malade deux séries de tests à la recherche d'une éventuelle métastase.

1°) *Une épreuve de surcharge hydrique simple;*

2°) *Une épreuve de surcharge hydrique sous A.D.H.*

— Avant les deux épreuves, le malade a bu à jeûn, en 15 minutes, 15 ml d'eau par kg, soit 1100 cc.

En outre, pour la deuxième épreuve, on a placé, une heure avant le début du tests, une perfusion de 250 cc de sérum physiologique renfermant 100 milli-unités par kg d'hormone antidiurétique purifiée (soit 7,5 unités chez notre malade).

RESULTATS.

1°) *Epreuve de surcharge hydrique simple*

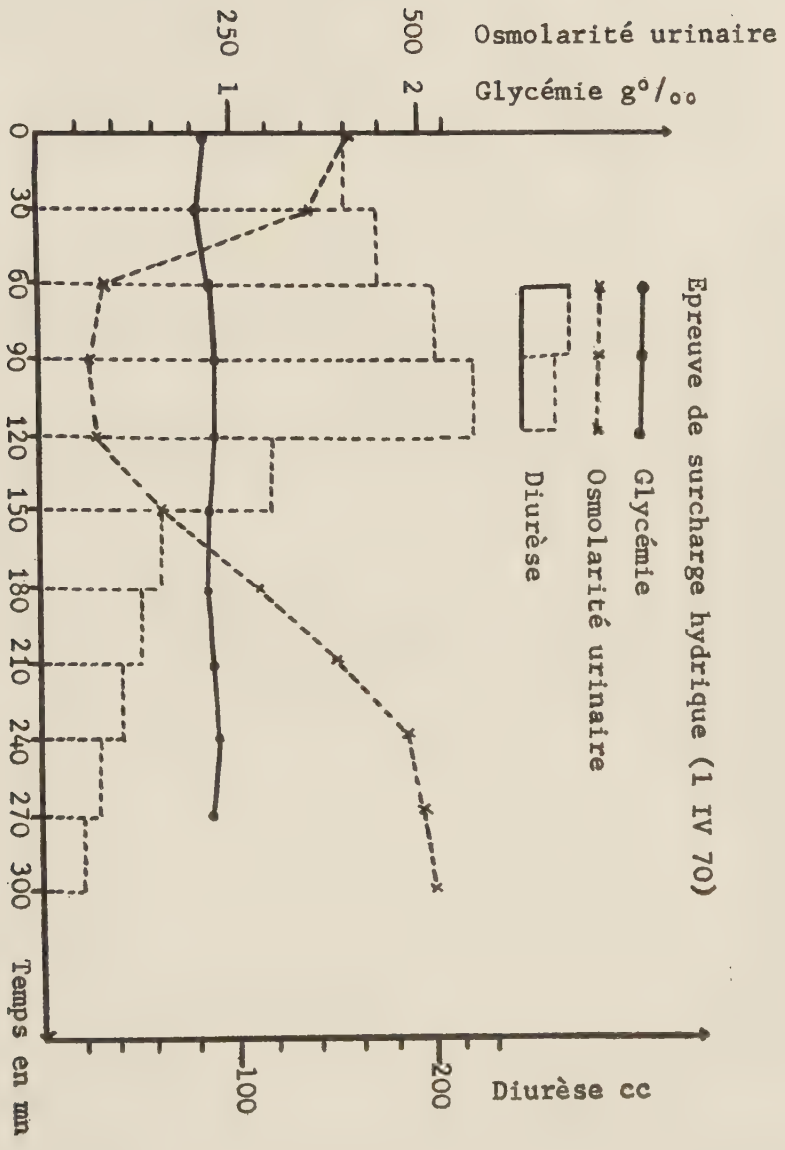
— diurèse des 24 h. précédentes : 1 500 cc
— ingestion : 1 100 cc d'eau
— diurèse totale en fin d'épreuve : 1 100 cc.

Temps en minutes	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Diurèse cc.	les 24 h. 1500 cc.	160	180	210	230	120	60	50	40	30	20
Osmolarité urinaire	405 urines des 24 h.	365	98	84	88	148	293	398	482	508	521
Glycémie g/‰	0,89	0,89	0,87	0,90	0,92	0,92	0,91	0,90	0,92	0,93	0,90

2°) *Epreuve de surcharge hydrique sous A.D.H.*

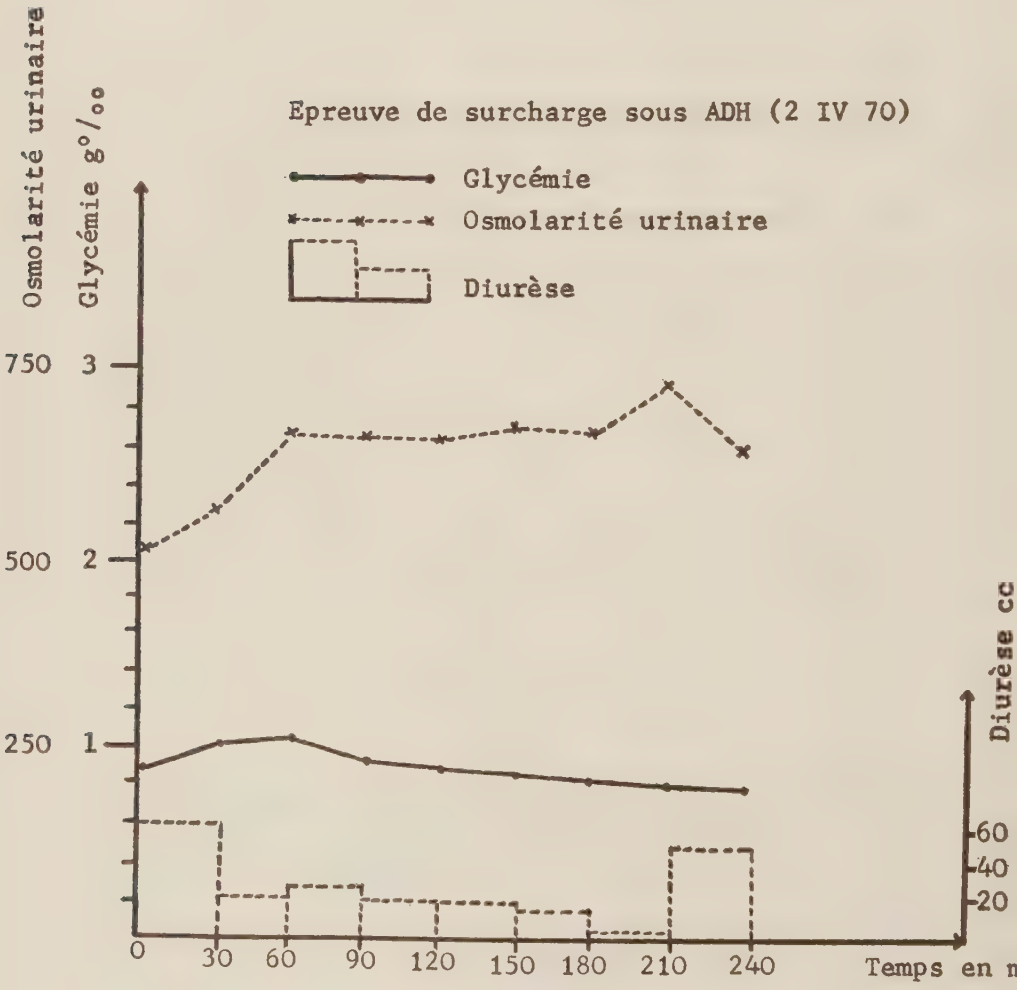
— diurèse des 24 h. précédentes : 1 300 cc
— ingestion : 1 100 cc d'eau
— diurèse totale en fin d'épreuve : 225 cc.

Temps en minutes	0	30	60	90	120	150	180	210	240
Diurèse cc.	13000 cc.	60	20	35	20	20	15	5	50
Osmolarité urinaire	507 urines des 24 h.	562	568	675	666	684	680	744	650
Glycémie g./‰ ..	0,90	1,09	1,06	0,96	0,94	0,90	0,88	0,86	0,86


Epreuve de surcharge hydrique (1 IV 70)
Glycémie
Osmolarité urinaire
Diurèse
Osmolarité urinaire
Glycémie g°/oo
250
1
500
2
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
Temps en mn
100
200
Diurèse cc

Graphique 5.

Les résultats de ces deux épreuves peuvent être considérés comme normaux. Ainsi, puisque le métabolisme hydrique et les électrolytes sanguins et urinaires ne présentent pas de perturbations et que les autres investigations cliniques et paracliniques sont normales, on peut en déduire que notre malade ne présente actuellement ni récidive ni métastase de sa tumeur hypoglycémiante.



Graphique 6.

TROISIEME PARTIE

PROPOSITIONS D'UNE HYPOTHESE PHYSIOPATHOGENIQUE NOUVELLE ET D'UN PROTOCOLE D'EXPLORATION

PROPOSITION — HYPOTHESE PHYSIOPATHOGENIQUE

Les résultats des dosages de l'insulinémie, des acides gras libres, de la cortisolémie ayant montré que les accidents d'hypoglycémie constatés chez notre malade ne faisaient intervenir ni une sécrétion anormale d'insuline, ni une sécrétion anormale de cortisol, nous avons pensé que la tumeur mésentérique pouvait sércréter une substance à action hypoglycémiante autre que l'insuline.

Connaissant aussi le rôle de différents peptides sur le métabolisme glucidique (ocytocine, vasopressine), nous nous sommes demandés si la tumeur ne sécrèterait pas une substance *insulinomimétique peptidique*, puisque l'on trouve dans la littérature plusieurs travaux faisant état de sécrétion hormonale ectopique par des tumeurs de localisations diverses (LAURENT, ODELL et GOLD).

Nous avons demandé le concours du Laboratoire de Physiologie appliquée et de Pharmacologie. Les travaux de ce Laboratoire sur l'action pharmacologique de la vasopressine (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) ont montré :

— que la vasopressine avait une action hypoglycémiante,

— que l'action hypoglycémiante de cette hormone s'observait chez les animaux normaux hypophysectomisés, surrénalectomisés ou splanchniectomisés,

— qu'elle permettait de régulariser la glycémie du chien dépancréaté ou, à la fois, dépancréaté et hypophysectomisé,

— qu'enfin, la vasopressine *sensibilisait l'organisme à l'action hypoglycémiante de l'insuline*,

— que cette action *hypoglycémiante* s'observe avec de *faibles doses* de vasopressine alors que, par contre, à *doses plus élevées*, cette même hormone, par son action C.R.F. (Cortico-Releasing-Factor), est *hyperglycémiante*.

Nous avons donc recherché l'éventuelle sécrétion par la tumeur d'un peptide de type post-hypophysaire dont la sécrétion aurait une action hypoglycémiante.

Pour cela, nous avons mesuré le pouvoir hypoglycémiant et l'activité antidiurétique du sang veineux systémique, du sang efférant et afférent à la tumeur dans les échantillons prélevés au moment de l'intervention chirurgicale.

Puis nous avons préparé un extrait tumoral dont nous avons mesuré l'activité anti-diurétique.

I. — Protocole technique.

1°) *Mesures de l'activité des échantillons de sang sur la glycémie.*

Nous avons mesuré toutes les 15 minutes la glycémie après injection de 5 ml de sérum de sang systémique du malade, de sang efférent ou afférent, par voie intraveineuse lente chez les chiens normaux et éveillés de 20 kg.

2°) *Mesures de l'activité anti-diurétique du sérum et de l'extrait tumoral.*

Nous avons appliqué la méthode biologique du dosage suivie au laboratoire dont nous rappelons brièvement la technique :

— des rats à jeûn, d'un poids de 200 gr, reçoivent, à 10 minutes d'intervalle, par sonde œsophagienne, 2 charges en eau de 10 ml chacune, représentant au total 10 % du poids corporel;

— nous préparons ainsi plusieurs lots de 2 animaux pour chaque échantillon auxquels nous administrons par voie intrapéritoniale à la fin du deuxième gavage :
  — soit 2 ml de sérum de sang efférent à la tumeur,
  — soit 2 ml de sérum de sang afférent à la tumeur,
  — soit 2 ml de la solution de préparation de l'extrait tumoral,
  — soit 2 ml de sérum de sang d'un sujet normal,
  — soit 2 ml de sérum physiologique pour échantillon témoin.

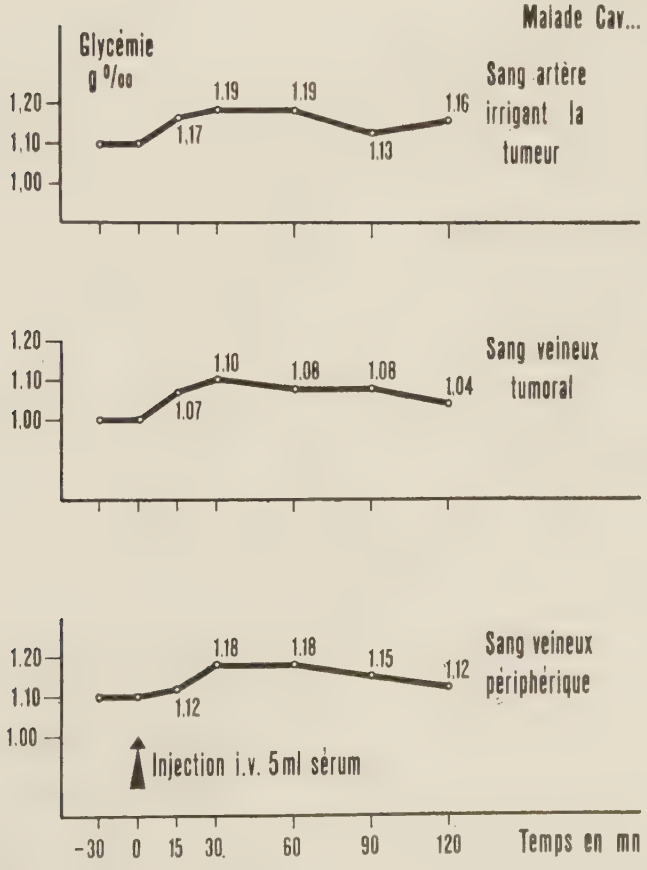
Après l'injection intrapéritonéale de ces différents échantillons, on relève, toutes les 30 minutes, le volume d'urine émise par chaque lot d'animaux.

3°) *Préparation de l'extrait tumoral.*

La tumeur a été préparée suivant la technique d'AMATRUDA (1963), à savoir :

— tissu coupé en fragments de 1 à 2 mm3 placés dans l'acétone à + 4° pendant 24 heures. Ces fragments sont ensuite déshydratés sous vide par l'anhydride phosphorique puis réduits en poudre.

— 1 gr de cette poudre a été repris par une solution d'acide acétique dilué et laissé en contact pendant 24 heures à + 4°; après centrifugation, nous avons purifié ce premier



Graphique 7.

extrait par chromatographie sur colonne échangeuse d'ions : après neutralisation du surnageant à l'ammoniaque, nous avons passé celui-ci sur une colonne d'Amberlite C.G. 50.

— l'élution de la colonne a été effectuée par de l'acide acétique à 50 %.

— l'évaporation de l'éluat à 37° sous vide fournit un extrait tumoral sec. C'est cet extrait tumoral, repris par 5 ml de sérum physiologique, qui a été utilisé pour nos essais biologiques.

II. — Resultats.

1°) *Mesure de la glycémie* (Gr. 7).

Les sérums provenant des échantillons sanguins provoquent *tous* une légère *hyperglycémie* d'une heure et demie environ.

2°) *Activité anti-diurétique du sérum* (Gr. 8).

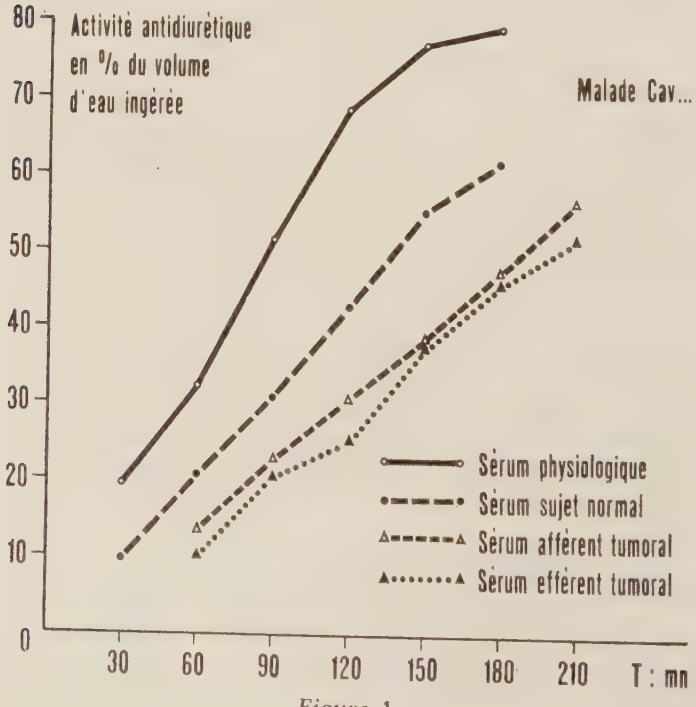


Figure 1.

Sur ces mêmes échantillons de sang, nous avons mesuré l'activité anti-diurétique par la méthode biologique. Nous avons constaté que le sang afférent ou efférent de la tumeur du malade avait une activité antidiurétique plus importante que celle d'un échantillon de sérum normal.

3°) *Mesure de l'activité anti-diurétique de l'échantillon tumoral* (Gr. 9).

Comme le montre le graphique, l'extrait tumoral total possède une très forte activité anti-diurétique.

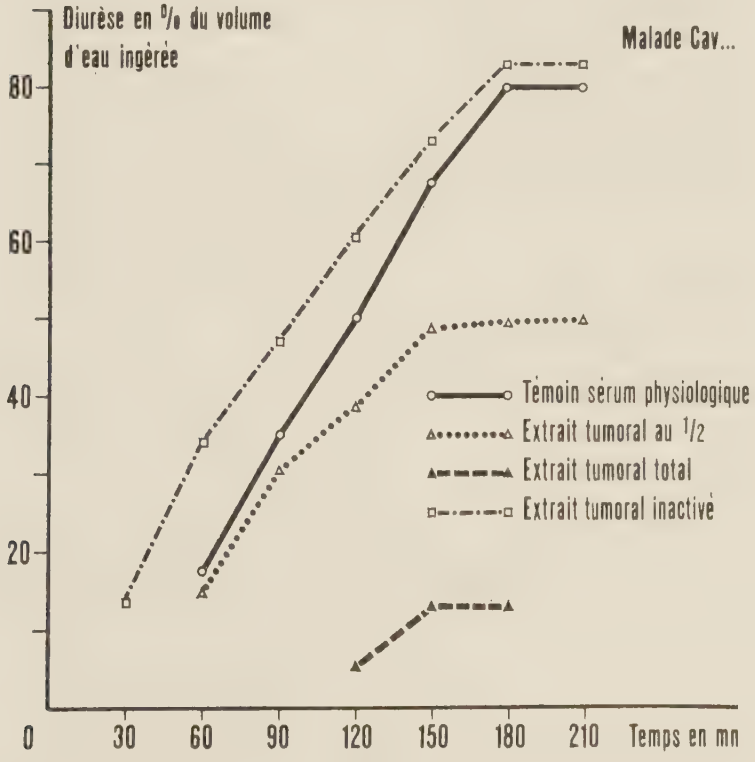


Figure 2.

Nous avons donc été obligé de diluer cet extrait au 1/2 pour pouvoir apprécier plus correctement l'activité anti-diurétique.

Ce même extrait dilué au 1/2 et traité par l'acide thioglycolique perd ses propriétés anti-diurétiques.

III. — Discussion.

Ces résultats montrent que la *tumeur sécrètait un peptide à activité anti-diurétique* puisque :

1°) Le sérum du sang efférent ou afférent à la tumeur a une activité anti-diurétique et déclenche une hyperglycémie (*) que l'on peut assimiler à un effet C.R.F. étant donné la *forte activité* antidiurétique de ces échantillons;

2°) Puisque l'extrait tumoral, après deux extractions successives (acide acétique dilué et résines échangeuses d'ions), permettant l'extraction de peptides compris entre 14 et 6 acides aminés, et plus précisément de peptides de types post-hypophysaires, possède une activité anti-diurétique très élevée.

3°) Puisque ce même extrait est inactivé par un inhibiteur spécifique de peptides post-hypohysaires.

Cette sécrétion ectopique est-elle responsable du syndrome hypoglycémiant de notre malade ?

L'extrait tumoral étant doué de propriété antidiurétique, cette propriété antidiurétique étant supprimée par l'acide thioglycolique, on peut penser que la tumeur sécrétait un peptide voisin de la vasopressine.

Puisque la vasopressine (lysine ou arginine-vasopressine) exerce une action hypoglycémiante, on peut formuler l'hypothèse que cette sécrétion, par son action insulinomimétique, est responsable de l'hypoglycémie du syndrome et, en tous cas, qu'elle renforce l'action de l'insuline endogène dont la sécrétion est normale.

(*) Rappelons que la Vasopressine détermine une **hypoglycémie** lorsqu'elle est administrée à **faible dose.** Mais ici les échantillons de sérum de sang afférent ou efférent à la tumeur provoquent une **hyperglycémie,** étant donné leur **forte activité** antidiurétique, car l'expérimentation ne permet pas de reproduire chez l'animal les conditions « **NORMALES** » de débit du produit de sécrétion de la tumeur de notre malade.

CONCLUSION

Plus de 150 cas de tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques ont été rapportés depuis les cas princeps de Doedge et d'Eymont, mais le mécanisme par lequel elles produisent l'hypoglycémie n'est pas encore élucidé.

Il est peu vraisemblable qu'il soit le même dans tous les cas; cependant, il semble actuellement que ce type de tumeur intervienne dans la génèse de l'hypoglycémie par la sécrétion ectopique d'une substance à activité hypoglycémiante. Certains l'attribuent à une substance proche de l'insuline. Dans notre cas, nous pensons qu'il s'agirait plutôt d'un peptide neuro-hypophysaire voisin de l'hormone anti-diurétique qui sensibilise l'action de l'insuline endogène.

Dans un but purement spéculatif, nous proposons, pour l'avenir, un *protocole d'exploration* des malades porteurs de l'une de ces tumeurs, protocole que l'état de notre patient ne nous a pas autorisé à appliquer intégralement.

Outre les explorations cliniques, biologiques et radiologiques conventionnelles, ainsi que les différentes investigations des laboratoires sur les extraits tumoraux, nous pensons que, dans les conditions idéales et dans la mesure où l'état du malade le permet, il serait intéressant de pratiquer en période pré et post-opératoire une certain nombre d'épreuves pour explorer les métabolismes glucidique et hydrominéral des malades porteurs de T.E.P.H.

I. — Exploration du metabolisme glucidique.

En dehors de l'étude du cycle glycémique des 24 heures, on pourra pratiquer :

1°) *Une épreuve d'hyperglycémie provoquée* au cours de laquelle on dosera :

— l'insulinémie,
— les acides gras libres,
— la cortisolémie.

Cependant, il faut avoir soin de sensibiliser l'épreuve en administrant au malade une ration de 400 gr de glucose au cours des 3 jours précédent l'épreuve afin de stimuler les cellules béta insulaires. Par ailleurs, on veillera à poursuivre l'épreuve assez longtemps afin de mettre en évidence un éventuel effet Staub.

2°) *Un test au glucagon* pour tester les réserves hépatiques de glycogène.

3°) *Un test au tolbutamide* afin de savoir si l'insuline endogène est efficace ou non. Si l'épreuve est négative, on devra pratiquer un *test à l'insuline exogène.*

II. — Exploration du metabolisme hydromineral.

Les dosages répétés des *électrolytes sanguins et urinaires* et, éventuellement, l'étude de la *clearance de l'eau libre,* seront complétés par :

1°) *Une épreuve de surcharge hydrique simple;*

2°) *Une épreuve de surcharge hydrique sous perfusion d'A.D.H.* à doses faibles (dans notre cas, nous avions utilisé 100 milliunités d'A.D.H. par kg de poids corporel; nous pensons actuellement

qu'il serait préférable d'utiliser des doses plus faibles encore de l'ordre de 50 milliunités par kg).

A ces deux épreuves peuvent s'ajouter :

3°) *Une épreuve à l'alcool;*

4°) *Une épreuve à l'acide éthacrynique.*

Enfin, il semble nécessaire, pour la rigueur de l'ensemble de ces explorations, de respecter une diététique stricte et un espace de temps de 3 jours au moins entre chaque épreuve.

Ainsi, l'étude du métabolisme hydrominéral associée à celle du métabolisme glucidique, pourrait permettre une nouvelle et meilleure approche de ce que UNGER appelle : « le mystère des tumeurs hypoglycémiantes ».

Vu et permis d'imprimer : Toulouse, le 15 juillet 1969.

Le Doyen, Président du Conseil transitoire de Gestion,

G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amromin (G.-D.). — Suggested mechanism of extrapancreatic neoplasm and hypoglycemia. *New. Engl. J. Med.* 1963, 268, 682.

2. Anderson (I.-F.), Webster (A.-L.), Wypkema (W.). — Primary malignant hepatoma associated with hypoglycemia. Case report with a review of the litterature. *S. afr. Med. J.* 1967, 41 (20), 505-506.

3. Andreew (D.), Goranow (I.), Krastinow (G.). — Hypoglicemia in a patient with an introthoracic fibroma. *Endokrinologie* 1959, 38, (3-4), 167-174.

4. Antoniades (H.-N.), Beigelman (P.-M.), Tranquada (R.-B.), Gundersen (R.). — Studies on the state of insulin in blood « free » insulin and insulin complexes in human and in vitro biologic properties. *Endocrinologie* 1961, 69, 146.

5. Arkless (H.-A.). — Coincidence of rhabdomyofibroma of the diaphragm, idiopathic hypoglycemia and retroperitoneal sarcoma. *M. Bull. Vet. Adm.* 1942, 19, 225-229.

6. Aszkanazy (C.-L.), Jenkins (L.), Simpson (W.-W.). — Adrenal carcinoma associated with hypoglycemia. *Canad. Med. Ass. J.* 1958, 79, 482-484.

7. Audet (B.). — Hypoglycémie sévère associée à des tumeurs volumineuses extrapancréatiques. *Laval méd.* 1964, 35, 33-49.

8. August (J.-T.), Hiatt (H.). — Severe hypoglycemia secondary to non pancreatic fibrosarcoma with insulin activity. *New Engl. J. Med.* 1958, 263, 17-20.

9. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Mise en évidence chez le chien d'un effet hypoglycémiant de la vasopressine après ablation de l'hypophyse ou des surrénales. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. Paris 1963, 257, 766-768.

10. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Action hypoglycémiante de la Vasopressine chez le chien privé d'hypophyse et de pancréas (chien de Houssay). Compte rendu des séances de la Société de Biologie. Séance du 11 juin 1964, 1964, 158 (7), 1062.

11. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Action hypoglycémiante de la vasopressine chez le chien hypophysectomisé ou surrénalectomisé. *Journal de Physiologie.* 1964, 56 (4), 529-530.

12. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Hormones neurohypophysaires et glycémie. Actualités endocrinologiques. *Journées de la Pitié.* 1965, 43-55.

13. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Réduction par la vasopressine de l'effet hyperglycémiant du glucagon chez le chien. *Thérapie.* 1968, 23, 411-415.

14. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Hypoglycémie par perfusion intraveineuse de vasopressine chez le chien, le chat et le lapin. Compte rendu de l'Académie des Sciences. Paris, 1968, 266, 1596-1599.

15. Baisset (A.), Dang-Tran (L.), Montastruc (P.). — Effet de la perfusion de vasopressine sur l'hyperglycémie adrenalinique. *Thérapie* 1969, 24, 369-373.

16. Baldwin (R.-S.). — Hypoglycemia associated with fibrosarcoma of mediastinum review of Doege's patient. *Ann. Surg.* Dec. 1964, 160, 975-977.

17. Barenghi (G.), Cerruti (G.-B.). — Sindrome ipoglicemica. Ginecomastia e impotenzia sessuale regredite dopo asportazione di sarcoma fusocellulare retroperitonale. *Rif. med.,* 1965, 79, 1382-1391.

18. Barenghi (G.). — Les hypoglycémies des tumeurs extra-pancréatiques. Journées annuelles de diabétologie. Hôtel-Dieu. 1966. 1 vol., 183. (*Flammarion édition.* Paris 1966).

19. Barjon (P.), Labauge (R.). — Les tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes. *Presse médicale* 1961, 69, 2635-2638.

20. Barthe (J.), Viala (J.-J.), Gauthier (J.). — Hypoglycémie au cours d'un cancer secondaire du foie. *Lyon Méd.* 1968, 220/36, 411-422.

21. Becker (D.-J.), Sternberg (M.-S.), Kaiser (M.-H.). — Hepatomas associated with hypoglycemia, polycythemia and hypercalcemia. *J. Am. Med. Ass.* 1963, 186, 1018.

22. Beers (D.-N.), Morton (J.-J.). — Primary carcinoma of liver with hypoglycemia. *Amer. J. Cancer,* 1935, 24, 51-55.

23. Bickus (D.). — A fibrosarcoma with hypoglycemia and high serum insulin level. *Lancet* 1962, 11, 378.

24. Boshell (B.-R.), Kirschenfeld (J.-J.), Soteres (P.-S.). — Extra-pancreatic insulin secreting tumor. *New Engl. J. Med.* 1964, 270 (71), 338-341.

25. Bosh (J.-H.). — Spontaneous hypoglycemia as a consequence of a non-insulin producing tumor of the adrenal region. *Schweiz. Z. Allg. Path.* 1959, 22 (2), 232-242.

26. Boulet (P.), Lafon (R.), Barjon (P.), Labauge (R.). — Hypoglycemic encephalopathy caused by tohracic fibroma. Physiopathological study of the mechanism of the hypoglycemia. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris.* 1961, 77, 984-989.

27. Bousvaros (G.-A.). — Hypoglycemia in metastatic fibrosarcoma of liver. *Brit. Med. J.* 1960, 1, 836-838.

28. Brakier (T.), Betz (H.). — Cancer primitif du foie et hypoglycémie. *Acta Clin. Belg.* 1951, 6, 140.

29. Buse (M.-G.). — Metabolism. 1964, 13, 339.

30. Caquet (R.). — Tumeurs extrapancréatiques hypoglycémiantes. *Semaine des Hôpitaux Paris.* 2 oct. 1965, 40, 2249-2251.

31. Carey (R.-W.), Pretlow (T.-G.), Ezdinlin (E.-Z.), Holland (J.-F.). — Studies on the mechanism of hypoglycemia in a patient with massive intraperitoneal leiomyosarcoma. *Amer. J. Med.* 1966, 40 (3), 458-469.

32. Charmot (G.). — Hypoglycémie dans le cancer primitif du foie (à propos de 3 cas). *Marseille Médical.* 1965, 102, 366-369.

33. Crocker (D.-W.). — Mesodermal tumors associated with hypoglycemia : review of literature and report of a case. *Ann. Surg.* Mars 1965, 161, 418-427.

34. Dagnas (R.). — Le cancer primitif du foie à forme hypoglycémiante (à propos du premier cas français). *Thèse Médecine* Bordeaux. 1958-1959.

35. Darnaud (Ch.), Denard (Y) Moreau (G.), Frexinos (J.), Ben Abderrazik (A.). — Fibrosarcome rétroperitonéal hypoglycémiant traité par le diazoxide. *Diabète (Le Raincy)* 1967. 15/3, 211-217.

36. Decoster (A.), Payfa (M.), Bellens (R.), Conard (V.), Bastenie (P.-A.). — Tumeur intrathoracique et hypoglycémie. *J. Franç. Méd. Chir. Thor.* 1962, 16/2, 191-199.

37. Deuil (R.). — The diagnosis of hypoglycemia caused by malignant tumors. *Presse médicale.* 1967, 75, 2178-2180.

38. Derot (M.), Goury-Laffont (M.), Rathery (M.), Roudier (R.). — Deux cas de tumeurs malignes du foie révélées par des manifestations cliniques d'hypoglycémie. *Bull. Soc. Méd. Paris.* 1960, 76, 864-870.

39. Devroede (G.-J.), Tirol (A.-F.). — Giant pleural mesothelioma associated with hypoglycemia and hyperthyroidism. *American Journal of Surgery.* 1968, 116 (1), 130-134.

40. Doege (K.-W.). — Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann. Surgery.* 1930, 92, 955-960.

41. Drash (A.), Wolff (F.), Langs (H.), Blizzard (R.-M.). — Diazoxide induced diabete mellitus in a hypopituitary dwarf. *Diabetes,* 1966, 15, 319.

42. Duncan (G.-G.), Schless (L.). — Massive retroperitoneal fibrosarcoma, spontaneous hypoglycemia and generalised splanchnomegaly. Report of a case. *Metabolism.* 1961, 10, 200-203.

43. Emson (H.-E.). — Spontaneous hypoglycemia due to retroperitoneal mesothelioma. *Brit. Med. J.* 1965, 2, 593-594.

44. Ernesti (M.), Mitchell (M.-L.), Raben (M.-S.), Gilboa (Y.). — Control of hypoglycemia with diazoxide and human growth hormone. *Lancet* 1965, 1, 628.

45. Eymontt (M.-J.), Gwinup (G.), Kruger (F.-A.), Maynard (D.-E.), Hamwi (G.-I.). — Cushing's syndrome with hypoglycemia caused by adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endrocr.* 1965, 25/1, 46-52.

46. Fajan (S.), Floyd (J.-C.), Knopf (R.-F.), Rull (J.), Guntsche (E.-M.), Conn (J.-W.). — Benzothiadiazine suppresion of insulin release from normal and abnormal islet tissue in man. *J. Clin. Invest.* 1966, 45, 481.

47. Fast (B.-B.). — Hypoglycemia associated with massive intra abdominal mesenchymal tumor. *Winnipeg Clin. Quart.* 1962, 15, 104-110.

48. Field (J.-B.), Keen (H.), Johnson (P.), Herring (B.). — Insuline like activity of non pancreatic tumors associated with hypoglycemia. *J. Clin. Endocr.* 1963, 23/12, 1229-1236.

49. Fikenscher (T.-F.), Blom (P.-S.). — Hypoglycemia and fibrosarcoma. *Ned. T. Geneesk.* 1963, 107, 1076-1083.

50. Flyod (J.-C.), Power (L.), Rull (J.), Fajans (S.-S.), Conn (J.). — Insulin and ILA in tissue extracts and plasma of patients with non pancreatic tumors associated with hypoglycemia. Abstract. *Clin. Res.* 1963, 11, 297.

51. — Fratini (M.). — A propos of endocrine paraneoplasic syndroms : an unusual case of syndrom with hypoglycemia associated with neuroblastic pheochromocytoma. *OSPED Ital. Chirug.* 1968, 19, 357-374.

52. Friend (J.-A.-R.), Hales (C.-N.). — Spontaneous hypoglycemia and sarcoma. A case report. *Acta Endocr.* (*Kbh*). 1965, 50/2, 233-238.

53. Froesch (E.-R.), Burgi (H.), Ziegler (W.), Bally (P.), Labhart (A.). — Zur pathogenese der tumordebingten hypoglukamie ohne hyperinsulinismus. *Schweiz Med. Woch.* 1963, 93, 1250-1255.

54. Garfield (Cr.), Belcher (H.-V.), Shuttleworth (J.-S.). — Fibrous mesothelioma with hypoglycemic psychosis and coma. *J.A.M.A. Psychosis.* 1962, 181, 380-385.

55. Ginsberg (D.-M.). — Hypoglycemia associated with extrapancreatic noeplasm, with a note on other unusual forms of hypoglycemia. *Advances Intern. Med.* 1964, 12, 33-65.

56. Gold (G.-L.), Shnider (G.-I.). — Some unusual syndromes associated with neoplasic disease. *Ann. Intern. Med.* 1959, 51, 890-896.

57. Goni Moreno (I.). — *Bol· Soc. Cir. B. Air* 1963, 47, 711.

58. Gonzalez (F.-M.), Gold (G.-L.), Shnider (B.-I.). — Gastrointestinal carcicoma and concomittant hypoglycemia. *Ann. Int. Med.* 1963, 58, 149-154.

59. Graber (A.-L·), Ported (J.), Williams (R.-H.). — Mechanism of diazoxide hyperglycemia. *Prog. Amer. Diole. Ass.* 1965, 45.

60. Graber (A.-L.), Ported (J.), Williams (R.-H.). — Clinical use of diazoxide and mechanism for its hypoglycemic effets. *Diabetes* 1966, 15, 143-148.

61. Gulzow (M.), Bienengraber (A.). — Spontane hypoglykämie durch nicht vom pankreas ausgehende tumoren. *Arztl. Wschr,* 1959, 14, 513-519.

62. Haggerty and coll. — *Acta Un. Int. Cancer.* 1960, 16, 1068-1073.

63. Handa (S.-P.). — Hypoglycemia in primary carcinoma of the liver. Report of a case. *Amer. J. Dig. Dis.* 1966, 11, 898-902.

64. Hayes (D.-M.), Spurr (C.-L.), Felts (J.-H.), Miller Jr (E.-C.). — Von Recklinghausen's disease with massive intraabdominal tumor and spontaneous hypoglycemia. Metabolic studies before and after perfusion of abdominal cavity with nitrogen mustard. *Metabolism.* 1961, 10/3, 183-199.

65. Heiskala (H.), Gylling (M.). — Hypoglycemia apparently due to retroperitoneal sarcoma. *Med. Bull. Veterans Adm. (Wash.)* 1943, 20, 102-105.

67. Holten (C.). — Hypoglycemic inducing tumors ressembling spindle cell sarcoma. *Acta med. Scandinav.* 1957, 157, 97-102.

68. Howard (J.-E.). — Differential diagnosis and therapy of spontaneous hypoglycemia. *Vet. Admin. Tech. Bull.* 1955, 10 (108), 1-9.

69. Howard (J.-W.), Davis (P.-L.). — Retroperitoneal hemangiopericytoma associated with hypoglycemia and masculinization. *Delaware ST Med. J.* 1959, 31/2, 29-34.

70. Howell (S.-L.), Taylor (K.-W.). — Effects of diazoxide in insulin secretion in vitro. *Lancet* 1966, 1, 128.

71. Hunt (P.-S.). — Adult hypoglycoemia associated with neoplasia. A report of 3 cases with a note on the use of diazoxide. *Austr. New. Zel. J. Surg.* 1966, 35, 295-299.

72. Ikkos (D.), Luft (R.). — Aspects of metabolic action of human growth hormone. In : Ciba Foundation colloquia on Endocrinology. Vol XIII. Human pituitary Hormones. Edited by G.E.W. Wolstenholme and D.M. O'Connor. P. 106. Boston : little, Brown and coll. 1960.

72 *bis* Ikkos (D.), Luft (R.), Gemzell (C.-T.). — Effect of human growth hormone in man. *Acta endocr.* 1959, 32, 341.

73. Imperato (P.-J.), Lipton (M.-S.). — Hypoglycemia in primary carcinoma of liver. *N.Y. J. Med.* 1965, 65, 2707-2710.

74. Ingle (D.-J.). — Comparison of pancreatic and steroïd diabetes in respect to tumor growth and glycosuria. *Diabetes* 1965, 14, 93-95.

75. Jacob (A.), Meyer (U.-A.), Flury (R.), Ziegler (W.-H.), Labhart (A.), Froesch (E.-R.). — The pathogenesis of tumour hypoglycaemia. Blocks of hepatic glucose release and of adipose tissue lipolysis. *Diabetologia* (Berlin) 1967, 3/6, 506-514.

76. Kalinin (A.-P.). — Hypoglycemia in extra pancreatic tumors. *Khirurgica* (Moskva) Nov. 67. 43, 86.9.

77. Karsh (R.-S.), Freedman (H.), Blumenthal (H.-T.). — Functional islet cell carcinoma metastazing as spindle celle tumor. *Am. J. Med.* 1961, 30, 619-623.

78. Kantrowitz (A.). — *Bull. New York Acad. Med.* 1961, 268, 1345.

79. Katsch (G.), Focken (A.-K.). — Insulinproduzierendes malignom mit eigentümlichen Verlauf. *Z. clin. Med.* 1955, 153, 438-449.

80. Khaira (B.-S.). — Spontane hypoglykämie bei nicht-pancreatischen malignen abdominaltumoren. *Helv. Med. acta.* 1957, 24, 556-560.

82. Klein (H.), Klein (S.-P.). — Spontaneous hypoglycemia associated with massive hepatoma : a review of current concepts and report of a case. *Arch. Int. Med.* 1959, 103, 273-278.

83. Kuhnlein (E.), Meythealer (M.). — Enxtrapankreatische tumoren mit schwerer spontanhypoglykaemie. *Arztl. Forsch.* 1958, 12, 189-204.

84. Kuijjer (P.-J.). — A tumor of the lung with disturbances in the sugar metabolism. *Arch. Chir. Neerl.* 1961, 13, 81-96.

85. Kupfer (K.). — Spontane hypoglykamie bei nilht pancreatischen malignen abdominal tumoren. *Helvet. Med. acta* 1957, 24, 556.

86. Kwam (D.-C.), Stanton (H.-C.). — Studies on diazoxide hyperglycemia. *Diabetes* 1964, 13, 639.

87. Lamotte (M.), Hautefeuille (P.), Martin (E.). — Hypoglycémie par tumeurs extra-pancréatiques. Etude en microscopie optique et électronique. Surcharge glycogénique du foie régressive. *Presse médicale* 1966, 74, 2321-2326.

88. Landau (B.-R.), Wills (N.), Crai (J.-W.), Leonard (J.-R.). — The mecanism of hepatoma induced hypoglycemia. *Cancer* 1962, 15, 1188-1196.

89. Langdon (R.-G.), Wolff (F.-W.). — Diabetogenic action of diazoxide. *Brit. Med. J.* 1962, 8, 926.

90. Laurent (J.), Debry (G.). — Les tumeurs hypoglycémiantes extrapancréatiques. *Sem. Hôp. Paris* 1970, 24, 1624-1663.

91. Law (D.-H.), Lidlle (G.-W.), Scott (H.-W. Jr.), Tanber (S.-D.). — Ectopic production of multiple hormones ACTH, NSH and gastrin by a malignant tumor. *N .England J.M.* 1965, 273-292.

92. Layser (H.). — On the relation of the functional hyperinsulinism to visceroptosis, report ot twenty one consecutive cases. *Amer. J. Dig. Dis.* 1951, 18, 300-303.

93. Lebacq (E.), Meersseman (F.), Lambert (R.), De Gasparo (M.). — Hypoglycémies accompagnant un cholangiome malin contrôlés par le diazoxide. *Ann. Endocr.* Paris. 1967, 28 (1), 85-91.

94. Leger (L.), Sors (C.), Dubost (Cl.). — Les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses extra-pancréatiques. *Presse médicale* 1963, 71, 219-222.

95. — Leger (L.). — Mesenchymal tumor, langerhansian adenoma and hypoglycemic complications. *Presse Med.* 1966, 74, 213-216.

96. Leprat (J.). — Les syndromes endocriniens parancoplasiques. *Revue du Praticien* 1965, 15, 2021-2028.

97. Lispett (M.-B.), Odell (W.-D.), Rosenberg (L.-E.), Waldman (T.-A.). — Humoral syndromes associated with non endocrine tumors. *Ann. Intern. Med.* 1964, 61, 733-756.

98. Loufti (A.-H.), Mehrez (I.), Shahbender (S.), Abdine (F.-H.). — Hypoglycemia with wilm's tumor. *Arch. Dis. Child.* 1964, 39/204, 197-203.

99. Loubatieres (A.), Mariani (M.-M.), Alric (R.). — Libération des catécholamines et freination de l'insulino-secrétion dans l'action hyperglycémiante du diazoxide (abstract). (Deuxième réunion ann. Ass. Europ. Etude diabète. Aarhus, 6-8 Jul. 1966). *Diabetologia* 1966, 2, 209.

100. Loubatieres (A.), Mariani (M.), Alric (R.), Chapal (J.). — Les dosages biologiques et immunologiques de l'insuline démontrant que le diazoxide freine l'insulino-sécrétion. *CRA AC. SC.* Paris 1966, 263, Série D. 687-690.

101. Loubatieres (A.), Mariani (M.-M.), Alric (R.), Ribes (G.-I.). — Mécanisme d'action d'un sulfamide hyperglycémiant, le dizaxide. *Ann. Endocr.* 1966, 27, 787.

102. Lowbeer (L.). — Hypoglycémia producing extra pancreatics neoplasms : a review. *Amer. J. Clin. Path.* 1961, 35, 233-243.

103. Lucey (C.), Graham (W.-J.-H.). — Hypoglycemia due to retroperitoneal sarcoma with insulin like activity.. *Irish J. Med. Society.* 1968, 7 (1) 9, 413-422.

104. Mac Fadzean (A.-J.-S.), Yeung (T.-T.). — Hypoglycemia in primary carcinoma of the liver. *Arch. Int. Med.* 1956, 98, 720-731.

105. Mac Leod (C.). — Report of an additional case of extrapancreatic tumor associated with hypoglycemia. *Connecticut M.* 1960, 24, 458.

106. Mac Naughton (M.-C.), Priest (E.A.F.). — Hypoglycemia associated retroperitoneal leiomyosarcoma. *Lancet* 1960, 1, 204-205.

107. Mac Peak (Ch.-J.), Papaioannou (A.). — Non pancreatic tumor associated with hypoglycemia.*Arch. Surg. Chicago.* 1966, 93, 1019-1024.

108. Mahkota (S.). — Spontane hypoglikemije priobsenih tumorjih pljuc. *Zdrav. Vestn.* 1958, 27, 236-330.

109. Maier (H.-C.), Barr (D.). — Intrathroracic tumors associated with hypoglycemia. *J. Thoracic. Cardiavasc. Surg.* 1962, 44, 321.

110. Marks (V.), Rose (F.-C.), Samols (E.). — Hyperinsulinism due to metastazing insulinoma treatment with diazoxide. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1965, 58, 577.

111. Marks (V.), Samols (E.). — Hypoglycemia of non endocrine origin (non islet cell tumours). *Proc. Roy. Soc. Med.* 1966, 59, 338-340.

112. Marks (V.), Auld (W.-H.-R.), Barr (J.-B.). — Carcinoma of stomach and other non pancreatic lesions as causes of spontaneous hypoglycemia. *Brit. J. Surg.* 1968, 52, 925-928.

113. Mars (H.), Schumacher (P.-O.). — Intraabdominal extrapancreatic neoplasm leimyosarcoma associated with severe recurrent hypoglycemia. Report of a case. *Cancer* 1967, 20, 1155-1160.

114. Mereu (Tr.), Kassof (A.), Goodman (A.-D.). — Diazoxide in the treatment of infantile hypoglycemia. *New Engl. J. Med.* 1966, 275, 1455-1460.

115. Meyer-Hofmann (G.), Schwarzkof (H.), Hartmann (H.). — Spontaneous hypoglycemia with extrapancreatic tumors. *Deutsch. Med. Wschz.* 1960, 85, 2106.

116. Michael (C.-A.). — Pelvic fibroma causing recurrent attacks of hypoglycemia. *J. Obstet Gynace Brit. Comm.* 1967, 74, 301-303.

117. Miller (D.-R.), Bollinger (R.-E.), Janigan (D.), Crockett (J.-E.). — Hypoglycemia due to non pancreatic mesodermal tumors : report of two cases. *Ann. Surg.* 150, 684-696; 1959.

118. Mirsky (I.-A.). — Role of insulinase and insulinase inhibitors. *Metabolism*, 1956, 5, 138.

118 *bis* Mirsky (I.-A.), Perissuti (G.), Jinks (R.). — The hypoglycemie action of metabolic derivates of L. Tryptopan by mouth. *Endocrinology* 1957, 60, 318-324.

119. Miyabo (S.), Fujimura (A.), Matsuda (T.), Murakami (M.) — Gastric cancer containing insulin and associated with hypoglycemia. *Diabetes* 1968, 17/5, 286-289.

120. Moreno (I.-G.), Bellomo (V.-J.). — Tumores del retroperitoneo noviscerales — 15 casos, uno hipoglucemiante. *Soc. Cir. Buenos Aires.* 1963, 48, 711.

121. Murphy (R.). — Hypoglycemia associated with an extrapancreatic neoplasm. *Med. Clin. N. Amer.* 1963, 47, 391-396.

122. Naess-Schmidt (J.-E.). — Fatal hypoglycemia with retropéritoneal tumor. *Acta Med. Sand.* 1965, 177, 343-350.

123. Nesbitt (K.-A.), Buswell (J.-T.). — Malignant mesotheliomas associated with hypoglycemia. *Am. J. Clin. Path.* 1958, 30, 148-157.

124. Nevius (D.-B.), Friedman (N.-D.). — Mesotheliomas and extraovarians thecomas with hypoglycemic and nephrotic syndroms. *Cancer, Nov.*-Déc. 1959, 12, 1263-1269.

125. Odell (W.-D.), Rosenberg (L.-E.), Waldman (I.-A.). — Humoral syndromes associated with non endocrine tumors. *Ann. Int. Med.* 1964, 61, 733.

126. Oleesky (S.), Bailey (I), Samols (E.). — Fibrosarcoma with hypoglycemia and a high serum insuline level. *Lancet* 1962, 2, 378-380.

127. Olmer (J.), Mongin (M.), Muratore (R.), Calothy (G.). — La forme hypoglycémique du cancer primitif du foie. *Marseille Méd.* 1962, 99, 108-112.

128. Pansky (B.), House (E.-L.), Cone (L.-A.). — An insulin-like thymic factor : a preliminary report. *Diabetes* 1965, 14, 325-332.

129. Papaioannou (A.-N.), Mac Peak (C.-I.). — Rhabdomyosarcoma of the buttock producing hypoglycemia. *Ann. Surg.* 1965, 161, 553-561.

130. Papaioannou (A.-N.), Axanagoras (N.) — Tumors other than insulinomas associated with hypoglycemia — 176 references. *Surgery, Gynecoloagy and obstetrics.* Nov. 1966, 123, 5, 1093-1109.

131. Paraf (A.), Rautureau (J.), Benabad (J.-A.). — Hypoglycémie et cancer primitif du foie. Dosages hormonaux. Action du diazoxide. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie.* 1967, 42/3, 157-166.

132. Paullada (J.-J.), Lisci-Garmilla (A.), Gonzales-Angulo (A.). — Hemangiopericytome associated with hypoglycemia. Metabolic and electronic microscopic studies of a case. *American Journal of Medecine* 1968, 44 (6), 990-999.

133. Paulson (G.-S.), Feehan (J.-J.), Westaby (R.-S.). — Severe hypoglycemia due to mesothelioma arising in pleural cavity : cas report. *S. Dak. J. Med. Pharm.* 1961, 14, 5-12.

134. Pedersen (J.), Lund (F.), Ringsted (J.). — Hypoglycemia in the presence of massive fibrocarsoma (mesenchymosma). *Acta Endocr.* (*Kbh*) 1960, 34/1, 148-156.

135. Pierini (A.). — Report on retroperitoneal tumors with a fibrous tumor. Studie of the mechanism of the hypoglycemia. *Arch. Intern. Med.* 1963, 112/4, 589-593.

137. Pontius (J.-R.). — Intrathoracic tumor with hypoglycemia. *Texas Med. June* 1967, 63, 57-62.

138. Poppi (V.). — The hypoglycemia syndroms in extrapancreatic tumors (Extra pancreatic hypoglycemia tumors). 221 references. *Recenti Progressi in Medicina.* 1968, 45/6, 526-550.

139. Potter (R.-P.). — Intrathoracic tumors : case report. *Radiology* 1930, 14, 60-61.

140. Porter (M.-R.), Frantz (V.-K.). — Tumors associated with hypoglycemia pancreatic and extrapancreatic. *Am. J. Med.* 1956, 21, 944-961.

141. Remolar (J.-M.), Goldenberg (M.), Muller (F.-E.), Camba (A.-J.) Willamil (E.-F.), Falcon (O.). — Hipoglucemia por tumor functionante abdominal. *Prensa Med. Arg.* 1965, 52, 1763-1772.

141 *bis* Rieser (P.). — The catalytic nature of insulin. *Amer. J. Med.* 1966, 40.

142. Roffo (A.-H.), Correa (L.-M.). — La existencia de insulinoïdes en los tumores malignos. *Bal. Inst. Med. Exp. Cancer. B. Aires.* 1926, 2, 969-972.

143. Rogers (J.-C.), Hovseworth (J.-H.). — Large fibrogenic tumors and hypoglycemia. *Jama* Déc. 61. 178, 1132-1135.

144. Rosenberg (S.-A.), Diamond (H.-B.), Jascowitz (B.), Graver (L.). — Lymphosarcoma. A review of 1269 cases. *Medecine.* 1961, 40, 31-84.

145. Rosenfeld (E.-D.). — Peritoneal pseudomyxoma : report of four innusal cases. *Arch. Path.* 1969; 48, 255.

146. Rosselin (G.), Assan (R.), Freychet (P.), Dolais (J.), Tchobrovtsky (G.). — Insuline glucagon et hormone somatotrope plasmatiques dans cinq cas de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes. Revue de la littérature. *Presse médicale* 1967, 75/21, 1045-1050.

147. Rossmann (E.-M.). — Mediastinal neurofibrosarcoma causing hypoglycemia. *Arch. Int. Med.* 1959, 104, 640.

148. Roth (H.), Thier (S.), Segal (S.). — Zinc glucagon in the management of refractory hypoglycemia due to insulin producing tumors. *New England journal of Medecine.* 1966, 274, 493.

149. Routier (B.). — Hépatome malin avec hypoglycémie majeure. *Thèse médecine.* Nancy, 1968.

150. Rubin (A.-A.), Franklin (E.-R.), Taylor (R.), Rosenkilde (N.). — Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive, non diuretic benzothiadazine. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1962, 136, 344.

151. Sachsse (B.), Blank (H.). — Funktionnelle hypoglykamie und organischer hyperinsulinismus. *Dtsch. Med. Wschz.* 1959, 84, 1679-1682.

152. Saeed (S.-M.). — Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumors. An immuno-fluorescent study. *Cancer* 1969, 24, 158-166.

153. Samaan (N.), Lal (F.), Fraser (R.), Welbourn (R.-B.). — Insulin assays in two cases of spontaneous hypoglycemia due to retroperitoneal mesothelioma. *Brit. Med. J.* 1965, 2/5455, 195-198.

154. Samols (L.). — Hypoglycemia in néoplasia. *Post grad. Med.* 1963, 39, 624-638.

155. Samols (E.), Marks (V.). — The treatment of hypoglycemia with diazoxide. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1966, 59, 811.

156. Sankale (M.), Bao (O.), Sow (M.), Meroven (F.). — Les syndromes paraneoplasiques au cours du cancer primitif du foie en Afrique Noire. A propos de 430 cas. Revue de la Littérature. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 26 janv. 1969, 45, 279-289.

157. Schmidt (H.-W.), Schurholz (K.). — Hypoglycemia attacks caused by an intrathoracic tumor; report of a case. *Deutche med. Wschr* 1961, 86, 2231.

158. Scholtz (D.), Woolner (L.-B.), Priestley (J.-T.). — Spontaneous hypoglycemia associated with fibrogenic tumors. *Ann. Inter. Med.* 1957, 46, 796-807.

159. Schonfed (A.), Babott (D.), Gundersen (R.). — Hypoglycemia and polycemia associated with an adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocr.* 1967, 27, 991-996.

161. Seckel (H.-P.-G.). — Postmortem glycogenolysis in hyperinsulinism and glycogene disease. *J. Clin. Invest.* 1939, 18, 723-731.

162. Sellman (J.-C.), Perkoff (G.-T.), Null (F.-C.). — Hypoglycemia associated with massive intraabdominal mesothelial cell sarcoma. *New Engl. J. Med.* 1959, 260, 847-852.

163. Seltzer (H.-S.), Allen (E.-W.). — Inhibition of insulin secretion in diazoxide diabetes (abstract). *Diabete* 1965, 14, 439.

164. Shames (J.-M.). — Insulin secreting bronchial carcinoïd tumor with widespread metastases. *Amer. J. Med.* 1968, 44, 632-637.

165. Shapiro (M.). — Hypoglycemia associated with neonatal neuroblastoma and abnormal responses of serum glucose and free fatty acids epinephrine injection. *Israël J. Med. Sci.* 1966, 2, 705-714.

166. Silverstein (M.-N.), Wakim (K.-G.), Bahn (R.-C.), Bayrd (E.-D.). — A hypoglycemic factor in leukemic tumors. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N. Y.) 1960, 103/4, 824-826.

167. Silverstein (M.-N.), Wakim (K.-G.), Bahn (R.-C.). — Hypoglycemia associated with neoplasia. *Amer. J. Med.* 1964, 36/3, 415-423.

168. Silverstein (M.-N.), Wakim (K.-G.), Bahn (R.-C.), Decker (R.-H.). — Role of tryptophan metabolites in the hypoglycemia associated with neoplasis. *Cancer* (Philadelphie) 1966, 19/1, 127-133.

169. Silverstein (M.-N.). — Hypoglycemia in patients with advanced tumor. *New. Engl. J. Med.* 1968, 278, 740-741.

170. Silverstein (M.-N.). — Tumor hypoglycemia. *Cancer*, Jan. 1969, 23, 142-144.

171. Silvis (R.-S.), Simon (D.-S.). — Marked hypoglycemia associated with non pancreatic tumors *New Engl. J. Med.* 1956, 254, 14.

172. Simon (R.). — Perineal hemangiopericytoma. A case associated with hypoglycemia. *JAMA.* 1964, 189, 155-156.

173. Skillern (P.-G.), Mac Cormack (L.-J.). — Hyperinsulinism due to islet cell tumors simulating sarcoma. *Diabetes N. Y.* 1954, 3, 133-140.

174. Snapper (I.), Schraft (W.-C.), Gwsaerg (D.-M.). — Severe hypoglycemia due to fibrosarcoma of the liver. *Maandschr. Kindergeneesk.* 1964, 32, 337.

175. Solidoro (A.), Rivas (E.), Cazorla (A.). — Hypoglucemia y hepatoma. *Acta Cancer. Lima.* 1960, 1, 113.

176. Sors (C.), Leger (L.), Dubost (C.), Thomeret (G.). — Hypoglycemic thoracic mesotheliomes. *Rev. Tuberc. Paris.* 1962, 26, 1268-1284.

177. Sprague (R.-G.). — Severe hypoglycemia associated with large nonpancreatic tumors of the abdomen and thorax. *In* (*Endocrinologia clinica by* Edwin (B.), Atswood (P.), 315 *New York. Grune and Stratton* 1960.

178. Spryc (J.). — Pleural mesothelioma and hypoglycemia. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1968, 61, 1105-1107.

179. Staffieri (J.-J.), Cames (O.), Cid (J.-M.). — Cortico adrenal tumor with hypoglycemic syndrome, goiter, gynecomastia and hepatosplenomegaly. *J. Clin. Endocr.* 1949, 91, 255-267.

180. Staquet (M.), Yabo (R.), Viktoria (J.), Wolff (F.). — An adrenergic mechanism for hyperglycemia induced by diazoxide. *Metabolism* 1965, 17, 1000.

181. Stauffer (J.-M.), Granville (G.-E.), Law (S.-W.). — Recurrent hypoglycemia and retroperitoneal fibrosarcoma. *New Engl. J. Med.* 1961, 265, 979-982.

182. Steinke (J.), Soeldner (J.-S.), Renod (A.-E.). — Insulin like activity of extracts from large sarcomatous tumors associated with hypoglycemia (abstracts). *J. Clin. Invest.* 1962, 41, 1403.

183. Stout (A.-P.). — Solitary fibrous mesothelioma of the peritoneum. *Cancer* 1950, 3, 820-825.

184. Subauste (C.), Calderon (R.), Llerena (L.-A.), Carrion (E.). — Insulin and insulin like activity in tumor tissue and plasma of a patient with fibrosarcoma associated with hypoglycemia. *Metabolism.* 1965, 14/8, 881-884.

185. Tabachnick (I.-I.-A.), Gulbenkian (A.), Seidman (F.). — The effect of a benzothiadiazine, diazoxide on carbohydrate metabolism. *Diabetes* 1969, 13, 409.

186. Tashima (C.). — Hypoglycemia with an intrathoracic mass. *New York State J.M.* 1962, 62, 2005.

187. Thompson (C.-M.), Hilferty (J.-C.). — Primary carcicoma of the liver — cholangioma — with hypoglycemic convulsions. *Gastro interology.* 1952, 20, 158-165.

188. Thorn (G.-N.). — Case recors of the Massachusetts general hospital. Case 34-1963. *New Engl. J. Med.* 1963, 268, 1129.

189. Tranquada (R.-E.), Bender (A.-B.), Beigelman (P.-M.). — Hypoglycemia associated with carcinoma of the caecum and syndrome of testicular feminization. *New. Engl. J. Med.* 1962, 266, 1302-1306.

190. Trujeque (M.). — Hypoglycemia associated with an non-pancreatic malignant tumors. Case report. *Rev. Invest. Clin.* 1966, 18, 433-441.

191. Tugaye (A.), Daumet (Ph.), Garnier (Ch.), Mignot (J.), Deuil (R.) .— Hypoglycémie par tumeur mésenchymateuse thoracique. *Diabète* 1965, 32, 332-340.

192. Ufer (J.). — Zur entschung der spontanhypoglykaemic. *Deutsche Med. Wschr.* 1943, 69, 206-207.

193. Unger (R.-H.), Lochner (J.), Eisentraut (A.-M.). — Identification of insulin and glucagon in bronchogenic metastases. *J. Clin. Endocr.* 1964, 24, 823.

194. Unger (R.-H.). — The riddle of tumor hypoglycemia. *Amer. Journal of Medecine.* 1966, 40, 325-330.

195. Unger (R.-H.). — Treatment of hypoglycemia associated with pancreatic and extrapancreatic tumors. *Mod. Trat.* 1966, 3, 386-398.

196. Van Dlder (G.). — Spontaneous hypoglcemia in a patient with a large pulmonary tumor. *Ned. T. Geneesk.* 1961, 105, 2030-2033.

197. Van Hees (C.-A.). — Search for the cause of attacks of hypoglycemia (intrathoracic fibrosarcoma). *Geneesk. Gids.* 1965, 43, 610-615.

198. Vaissman (I.), Kamel (D.-C.), Paciornik (I.). — Hipoglicemia associatada con neoplasias malignans. *Arg. Brasil. Endocr.* 1964, 13, 193-204.

199. Verdy (M.). — Hypoglycemia and mesenchymal tumors. *Canad. Med. Ass. Journal* (Toronto), mars 1969, 100, 670-674.

200. Volk (B.-W.), Goldner (M.-G.). — Spontaneous hypoglycemia with abdominal spindle cell sarcoma. *Geriatrics* 1960, 15, 473-478.

201. Volpe (R.), Evans (J.), Clarke (D.-W.), Forbath (N.), Ehrlich (R.). — Evidence favoring the sarcomatous origin of an insuline-like substance in a case of fibrosarcoma with hypoglycemia. *Amer. J. Med.* 1965, 38/4, 540-553.

202. Wagnon (B.). — Les formes hypoglycémiantes des cancers primitifs du foie. *Thèse Médecine* (Nancy) 1962.

203. Welburn (R.-B.). — Surgical aspects of hypoglycemia. *J. Roy. Coll. Surg. Edinburgh.* 1965, 10, 196-206.

204. Whitney (J.-E.), Heller (B.-I.). — Increased insulin-like activity of the serum in a patient with spontaneous hypoglycemia associated with a retroperitoneal fibrosarcoma. *Amer. J. Med.* 1961, 30/4, 633-636.

205. Whitney (J.-E.), Massey (C.-G.). — Apparent insulin activity in a fibrosarcoma associated with spontaneous hypoglycemia. *J. Clin. Endocr.* 1961, 21, 541-547.

206. Wickman (J.-H.), Mac Cracken (J.-D.). — Hypoglycemia associated with adrenal carcicoma. *Amer. J. Surg.* 1965, 110/5, 811-813.

207. William (R.), Kellie (A.-E), Wade (A.-P.), Williams (E.-D.), Chalmers (T.-M.). — Hypoglycemia and abnormal steroid metabolism in adrenal tumours. *Quart. J. Med.* 1961, 30/119, 269-284.

208. Zollner (S.), Winkelbauer (A.). — Intrathorakaler tumor mit spontanhypoglykamie. *Klin. Med.* 1959, 13, 289-296.